

D. José Naranjo Orellana
Dña. Elena Sarabia Cachadiña

CERTIFICAN:

Que la presente Tesis Doctoral ha sido realizada bajo nuestra dirección por D^a. Isabel María Amat Macías para optar al grado de Doctora y reúne las condiciones de originalidad y rigor científico necesarias para ser defendida ante el tribunal correspondiente.

Sevilla, a 5 de Noviembre de 2015.



José Naranjo Orellana, MD



Elena Sarabia Cachadiña, PhD

Isabel María Amat Macías

AGRADECIMIENTO

A mi madre, por ser siempre mi fuerza, paciencia y constancia.

A mis directores, por haber sido buenos capitanes y no haber abandonado el barco, a pesar de las veces que ha estado a punto de naufragar, por haber lidiado con esta grumete con paciencia y coraje y por supuesto por haber llevado a este barco a buen puerto.

A mi familia (en especial a mis tíos Leonor y Antonio y a mi primo Daniel por su ayuda en soporte informático) y a mis amigas, por su apoyo, su empuje, ánimos, ilusión y preocupación.

A mis amigos fineses porque siempre he podido contar con ellos.

A todas las mujeres que voluntariamente, se han prestado para que este proyecto haya sido posible.

A todos muchas gracias.

ÍNDICE

RESUMEN	5
INTRODUCCIÓN	8
1. <i>VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDIACA</i>	9
1.1 ANTECEDENTES HISTÓRICOS	9
1.2 DEFINICION	10
1.3 MÉTODOS DE ANÁLISIS DE LA VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDIACA	12
2. <i>FISIOLOGÍA DEL CICLO MENSTRUAL</i>	24
2.1 CICLO OVÁRICO	26
2.2 CICLO ENDOMETRIAL	34
3. <i>ESTADO ACTUAL DEL PROBLEMA</i>	40
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	55
METODOLOGÍA	57
1. <i>SUJETOS</i>	58
CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	58
2. <i>MATERIAL</i>	61
3. <i>PROCEDIMIENTO</i>	63
4. <i>MEDICIONES</i>	64
5. <i>ANÁLISIS ESTADÍSTICO</i>	65
RESULTADOS	66
DISCUSIÓN	83
<i>LIMITACIONES</i>	90
CONCLUSIONES	91
BIBLIOGRAFIA	93
ANEXO I	100
ANEXO II	103

RESUMEN

En la actualidad no existe una opinión consensuada sobre la influencia del ciclo menstrual y su regulación hormonal en las variables de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC). Esto es debido a la heterogeneidad de los trabajos existentes. Es por ello, que se plantea como hipótesis que las modificaciones del equilibrio autónomo (simpático-parasimpático) que pudieran existir en las diferentes fases del ciclo menstrual, deben inducir cambios en las variables de la variabilidad de la frecuencia cardíaca medidas en reposo. Con un objetivo general que es determinar si existen cambios en las mediciones de VFC en función de la fase del ciclo menstrual.

Ha sido una intervención en 23 mujeres, que han sido divididas en tres grupos: El primer grupo formado por 11 mujeres eumenorreicas con edades comprendidas entre 18 y 35 años; el segundo grupo formado por 7 mujeres eumenorreicas pre-menopausicas con edades comprendidas entre 35 y 50 años; y un tercer grupo formado por 5 mujeres menopáusicas con edades comprendidas entre 50 y 55 años. Se realizaron un total de 8 mediciones en cada sujeto con el dispositivo de registro Firstbeat Bodyguard 1; de esas 8 se hicieron 4 grabaciones en el primer ciclo menstrual y otras 4 en el segundo, una por semana que coincidieron con la menstruación (día 1), la fase folicular (día 8), la ovulación (día 15) y la fase lútea (día 22). Estas mediciones se hicieron en decúbito supino durante 30 minutos, de los que se seleccionaron 20 minutos. Se analizaron las variables Mean RR, SDNN, rMSSD, pNN50, LH, HF, SD1, SD2 y SampEn, obteniéndose que los valores de VFC van reduciéndose en los grupos por efecto de la edad, que no hay cambios estadísticamente significativos en las variables de VFC entre las semanas y que la variable SampEn sólo varía entre el grupo de mujeres premenopáusicas con respecto a las menopáusicas, lo que puede estar relacionado con la pérdida de la menstruación.

CONCLUSIONES: No existen cambios en las mediciones de la VFC en función de la fase del ciclo menstrual. No hay diferencias en la VFC entre las cuatro semanas del mismo ciclo menstrual. La ausencia de diferencias en la

VFC en las cuatro semanas de un ciclo menstrual es igual en mujeres eumenorreicas jóvenes, mujeres eumenorreicas premenopáusicas y mujeres postmenopáusicas. Se puede afirmar la reproductibilidad de las mediciones en cualquier ciclo menstrual en las mujeres eumenorreicas premenopáusicas y en las mujeres postmenopáusicas, pero no en las mujeres eumenorreicas jóvenes. Se encuentra una reducción global de la VFC en las mujeres en función de la edad. En cualquier fase del ciclo menstrual es posible realizar registros, ya que no existen cambios en VFC. La Entropía Muestral presenta una reducción en las mujeres menopáusicas en comparación con los otros dos grupos. Esta reducción no sería atribuible a la edad al no haber diferencias entre los grupos 1 y 2, por lo que podría indicar una pérdida de complejidad relacionada con la aparición de la menopausia.

INTRODUCCIÓN

1. VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDÍACA

1.1 ANTECEDENTES HISTÓRICOS

Sayer (1) centró su atención en la existencia de ritmos fisiológicos incorporados en la señal de la frecuencia cardíaca latido a latido (2-4). Pero es en el año 1965, cuando se valora por primera vez la relevancia clínica de la variabilidad de la frecuencia cardíaca, cuando Hon y colaboradores (5), notaron que la angustia fetal estaba precedida de alteraciones en los intervalos del latido del corazón, antes de que ocurriera algún cambio apreciable en la frecuencia cardíaca en sí. Ewing (6) en los años 70, creó unos test simples de diferencias RR a corto plazo para detectar la neuropatía autonómica en pacientes diabéticos. La asociación de un riesgo mayor de mortalidad después de un infarto con una variabilidad de la frecuencia cardíaca reducida se mostró por primera vez por Wolf y colaboradores (7) en 1977. Por otro lado, fue Akselrod (8) el que introdujo el análisis espectral de las fluctuaciones de la frecuencia cardíaca para la evaluación cuantitativa del control cardiovascular latido a latido. Estos análisis enfocados a la frecuencia ayudaron a comprender el origen autonómico de las fluctuaciones del intervalo RR en el registro de la frecuencia cardíaca (9, 10).

Pero no es hasta finales de los años 80, cuando se hizo evidente la importancia clínica de la variabilidad de la frecuencia cardíaca, cuando se confirmó que la variabilidad de la frecuencia cardíaca era una variable importante para predecir la mortalidad después de un infarto agudo de miocardio (11-13).

1.2 DEFINICION

La Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca (VFC o HRV en inglés), es la variación de la frecuencia del latido cardíaco durante un intervalo de tiempo definido con anterioridad (nunca superior a 24 horas) en un análisis de períodos circadianos consecutivos. La frecuencia cardíaca es uno de los parámetros no invasivos más utilizados en el análisis y en la valoración de la actividad cardíaca y se sabe que en una persona sana, en reposo, los latidos se van produciendo con una frecuencia variable, es decir, el tiempo (medido en milisegundos) entre dos latidos va variando latido a latido (14).



Figura 1. En la figura se muestra la VFC que es la variación de los intervalos entre latido y latido, es decir la variación del tiempo transcurrido entre los intervalos RR (de los complejos QRS de un electrocardiograma) medida en milisegundos (15).

Este concepto es muy importante en la interpretación de la fisiología cardíaca, especialmente cuando nos referimos al uso de la FC en el ejercicio, ya que una FC media de 60 pulsaciones por minuto (ppm) no significa que el intervalo entre latidos sucesivos sea exactamente de 1 segundo, sino que pueden fluctuar entre 0,5 y 2,0 segundos (15).

El ritmo cardíaco, está modulado en parte por el Sistema Nervioso Autónomo (SNA), que funciona independiente del Sistema Nervioso Central (SNC) y que regula los procesos internos del organismo, que no precisan de un control consciente (8, 16, 17). Este sistema se divide en Sistema Nervioso Simpático (SNS) y Parasimpático (SNP). El SNS acelera el ritmo cardíaco, segregando el neurotransmisor noradrenalina y se activa ante una agresión, situación de huida. El SNP, por el contrario disminuye el ritmo cardíaco, activándose en los estados de reposo, mediante el neurotransmisor acetilcolina (18), gestionando los cambios reflejos de la frecuencia cardíaca debidos a señales procedentes de los barorreceptores arteriales y del sistema respiratorio (4, 8).

La VFC está también regulada por el SNA de forma que la actividad parasimpática reduce la frecuencia cardíaca y aumenta la VFC, mientras que la actividad simpática aumenta la frecuencia cardíaca y reduce la VFC. Los factores que afectan a la VFC son la edad, factores genéticos, la posición del cuerpo, la hora del día, la capacidad aeróbica y el estado de salud. Por ejemplo, durante el ejercicio, la VFC disminuye conforme aumenta la frecuencia cardíaca y la intensidad del ejercicio. La VFC también disminuye durante períodos de agotamiento mental (15, 19-22).

1.3 MÉTODOS DE ANÁLISIS DE LA VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDÍACA

1.3.1 GENERALIDADES

La VFC trabaja a partir del cálculo de los intervalos en milisegundos de los picos R del electrocardiograma. Un método simple para valorar la VFC es el cálculo de la media de los intervalos RR del registro cardíaco. Estos intervalos se pueden representar en una gráfica muy ilustrativa denominada tacograma.

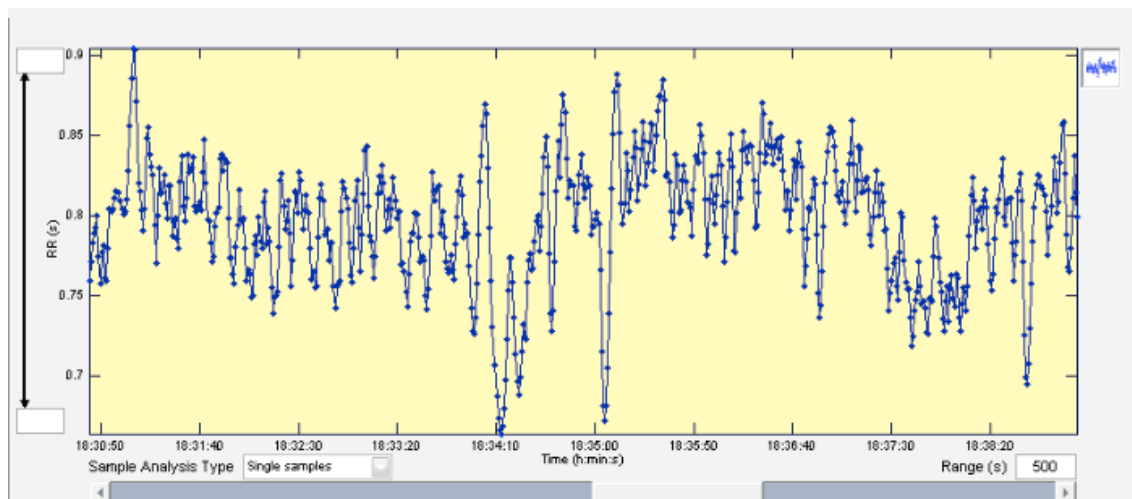


Figura 2. La figura muestra un tacograma. En el eje de ordenadas los intervalos de tiempo RR y en el eje de abscisas la línea de tiempo del registro medida en horas, minutos y segundos. Extraída de un análisis del programa KUBIOS HRV versión 2.1 University of Eastern Finland, Kuopio (Finlandia).

Con la aparición de aplicaciones se comenzaron a desarrollar diversas técnicas de análisis. El análisis estadístico de la señal RR fue históricamente el primero y es ampliamente utilizado en medicina. Y se comenzaron a usar índices como la desviación estándar, el pNN50 (23) o el HRV index (24). Existen otros por lo cual la dispersión de criterios a la hora de realizar un diagnóstico es enorme. Esas variables se pueden separar en tres métodos de análisis que son el dominio tiempo, el dominio frecuencia y los métodos no lineales, que se van a desarrollar a continuación.

1.3.2 DOMINIO TIEMPO

Se determina mediante la distancia entre latidos o los intervalos entre complejos normales sucesivos, intervalos RR, es decir, se detecta cada complejo QRS, en un electrocardiograma (ECG) normal y la distancia que hay entre una onda R de un complejo QRS hasta la próxima onda R, es un intervalo RR (como se aprecia en la figura 3), los cuales se producen al despolarizarse el nodo sinusal en el corazón (14).

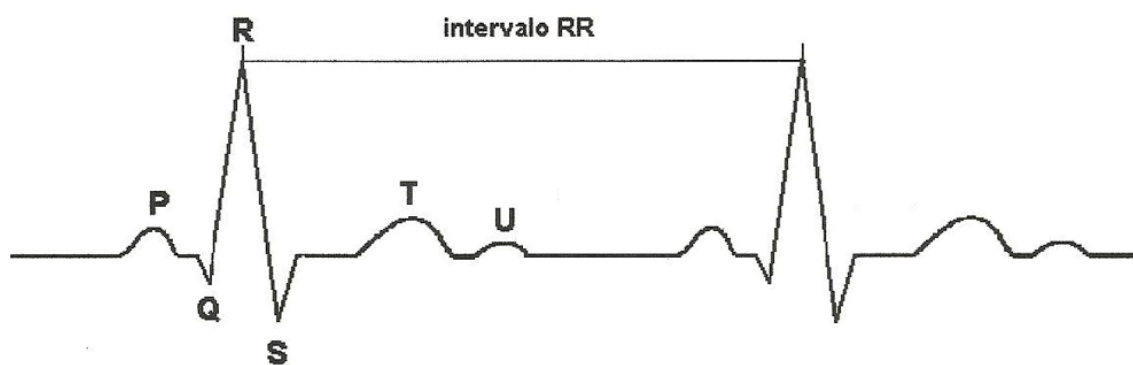


Figura 3. En la figura se muestra una representación de las ondas de un ECG normal. Se puede apreciar el intervalo RR, que existe entre dos complejos QRS.

Las variables y medidas que se pueden usar, entre otras son: la Media RR, la Media de la FC, la desviación estándar de los intervalos RR (SDNN), la rMSSD y el pNN50. Algunas de estas variables se obtienen a partir de las mediciones directas de los intervalos RR mientras que otras derivan de las diferencias entre estos intervalos.

SDNN: Es el promedio de la desviación estándar del intervalo RR. Esta refleja todos los componentes cíclicos responsables de la variabilidad durante el periodo de grabación. Cuando se disminuye el periodo de observación, el SDNN calcula ciclos cada vez más cortos. También hay que tener en cuenta que la desviación total de la VFC aumenta con la longitud de la grabación analizada (14). La SDNN no es una medida estadística bien definida por su dependencia de la longitud del periodo de grabación. Por tanto, no es apropiado comparar medidas SDNN obtenidas de grabaciones de diferentes longitudes. Es por ello, que nuestro grupo ha estandarizado la duración de las grabaciones utilizadas para determinar los valores del SDNN, y se han utilizado los valores de referencia >100 ms sin riesgo, 50-100 ms de riesgo moderado, < 50 ms de alto riesgo (ver tabla 1) (14, 25).

$$SDNN = \sqrt{\frac{N \cdot \sum x^2 - (\sum x)^2}{N \cdot (N - 1)}}$$

(Donde N el número de intervalos R-R del registro)

pNN50: es el porcentaje de los intervalos RR consecutivos que difieren en más de 50 ms entre sí. Se expresa como el cociente entre el número de veces que la secuencia de diferencias absolutas sucesivas de los intervalos RR de un registro supera el umbral de 50 ms (NN50) y el número total de parejas de intervalos RR utilizadas para las diferencias (N-1) (14).

$$pNN50 = NN50 / (N-1)$$

Un valor elevado de pNN50 nos proporciona valiosa información acerca de variaciones altas espontáneas de la VFC. El rango de normalidad está establecido > 3% (tabla1) (14, 25).

rMSSD: Desviación estándar de las diferencias absolutas sucesivas de los intervalos R-R (14).

$$r\text{-MSSD} = \sqrt{\frac{\sum x^2}{N}}$$

(Donde X indica la serie (RR-1) y N es el número total de intervalos RR normales)

Se calcula como la raíz cuadrada del valor medio de la suma de las diferencias al cuadrado de todos los intervalos RR sucesivos. Este parámetro informa de las variaciones a corto plazo de los intervalos RR y se utiliza para observar la influencia del sistema nervioso parasimpático sobre el sistema cardiovascular. Se asocia directamente a la variabilidad a corto plazo. El rango de normalidad es > 25 ms (14, 25), si el valor está por debajo, habría una disminución del SNP y una activación del SNS (ver tabla1).

1.3.3 DOMINIO FRECUENCIA

Es el análisis de la densidad espectral de la potencia (PSD) (26). Independientemente del método espectral empleado, se puede obtener solo una estimación del verdadero PSD de las señales mediante unos algoritmos matemáticos adecuados (14). Se pueden clasificar los métodos para el cálculo del PSD como no paramétricos y paramétricos. Ambos métodos facilitan unos resultados comparables.

Ventajas de los métodos no paramétricos:

- A) La simplicidad del algoritmo empleado.
- B) La alta velocidad de procesamiento.

Ventajas de los métodos paramétricos:

- A) Unos componentes espectrales más lisos que se pueden distinguir independientemente de las bandas de frecuencia preseleccionadas.
- B) Fácil post-procesamiento del espectro con un cálculo automático de los componentes de potencia baja y alta frecuencia y fácil identificación de la frecuencia central de cada uno de los componentes.
- C) Una estimación exacta del PSD incluso con un número pequeño de muestras en los cuales la señal debería mantenerse estacionaria.

Desventaja de los métodos paramétricos:

- A) La necesidad de verificar la aptitud del modelo elegido y su complejidad.

Como se ha dicho con anterioridad, la medida del espectro de frecuencias de la VFC se obtiene a partir de una transformación matemática, que habitualmente es la Transformada de Fourier (27), aunque existen otros métodos, que permiten descomponer la energía (potencia) de la señal RR en diferentes componentes frecuenciales. Estos diversos componentes espectrales se correlacionan con los diferentes componentes del sistema nervioso autónomo. Su utilidad es mejorar el diagnóstico (14). Aunque presentan varias limitaciones que no siempre son tenidas en cuenta por el investigador, porque si no se realiza un correcto preprocesado de la señal y los métodos de estimación espectral no son los correctos, se pueden obtener resultados aberrantes que pueden conducir a un diagnóstico incorrecto(14). Por ello, el objetivo es caracterizar el contenido frecuencial de una señal a partir de métodos de procesado de la señal. Es útil para la detección de variaciones periódicas y se ha empleado exhaustivamente en el procesado de series temporales. Las variaciones casi periódicas a distintas frecuencias son debidas a diferentes sistemas fisiológicos y el origen de estas oscilaciones está mediado por los SNS y SNP.

A través de este análisis, se puede realizar una separación del dominio frecuencial en bandas. Para registros de corta duración, como son los que nos competen en nuestro estudio, se suele separar el dominio frecuencial en tres bandas (1, 4, 8, 9, 28) (aunque en el presente estudio solo se han usado dos de ellas):

- Banda de muy baja frecuencia (VLF), que son para frecuencias inferiores a 0,04 Hz. Normalmente el rango es de 0,003 a 0,04 Hz y muestran las influencias hormonales, vasomotoras y termoreguladoras y también la influencia del sistema renina-angiotensina-aldosterona (4, 8, 19, 29).
- Banda de baja frecuencia (LF), para frecuencias entre 0,04 Hz y 0,15 Hz.
- Banda de alta frecuencia (HF), para frecuencias entre 0,15 Hz y 0,4 Hz.

Se sabe que la potencia espectral a altas frecuencias se corresponde con la actividad del SNP y que la potencia a bajas frecuencias puede corresponderse tanto con la actividad del SNS como del SNP (es decir, las dos ramas del SNA). En esto último, por tanto, hay controversia, ya que para algunos autores consideran que la potencia espectral a bajas frecuencias, su máxima representación proviene del SNS y no SNP (14). La separación del espectro en bandas se puede emplear para cuantificar la potencia presente en cada una de ellas o para dar la relación de potencia entre dos bandas (ratio LF/HF) (30) que es un indicador de la interacción entre el SNS y SNP. Si el valor de la ratio LF/HF es elevado, es un indicador de riesgo ya que si el HF es pequeño y el índice de la ratio LF/HF mayor, nos indica un predominio del SNS sobre el SNP.(14)

No se puede olvidar, que la distribución de la potencia y la frecuencia central de LF y HF no son fijas sino que pueden variar en relación con los cambios en las modulaciones autonómicas del periodo cardíaco. Además la medición de los componentes de potencia VLF, LF y HF se efectúa normalmente en valores absolutos de potencia (ms^2), pero la LF y HF se pueden

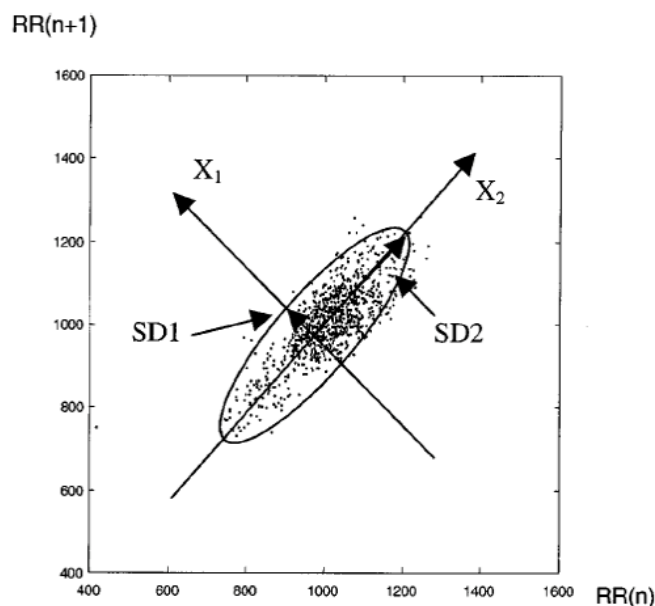
medir también en unidades normalizadas (u.n.), las cuales representan el valor relativo de cada componente de potencia en proporción con la potencia total. La representación del LF y HF en u.n. resalta el comportamiento controlado y balanceado de las dos ramas del SNA. Además la normalización suele minimizar el efecto de los cambios de la potencia total sobre los valores de los componente LF y HF. No obstante, las u.n. se citan siempre con los valores absolutos de la potencia de LF y HF para describir la totalidad de la distribución de la potencia en los componentes espectrales (14). Los valores de normalidad serán para $HF > 100 \text{ ms}^2$ y para $LF > 200 \text{ ms}^2$ (ver tabla 1) (14, 25).

1.2.4 MÉTODOS NO LINEALES

La interacción entre los diversos sistemas fisiológicos y la variabilidad del ritmo cardíaco tiene un comportamiento no lineal (31, 32). Es por ello, que es posible el empleo de técnicas de análisis no lineal de osciladores para mejorar la interpretación de la interconexión entre sistemas.

Las medidas no lineales son una medida cualitativa de la VFC; es decir, miden la estructura y/o complejidad de las series de intervalos RR (diferentes series de intervalos RR como pueden ser una serie aleatoria, una periódica o una normal pueden tener la misma medida de SDNN, pero su estructura y organización interna pueden ser completamente distintas) (33, 34). Es por ello, que los fenómenos no lineales son seguramente los implicados en la génesis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca, y están determinados por interacciones complejas de variables hemodinámicas, electrofisiológicas y humorales, y además por regulaciones nerviosas autonómicas y centrales (14).

Actualmente los métodos no lineales representan unas herramientas



potencialmente prometedoras para la evaluación de la variabilidad de la frecuencia cardiaca, pero no hay estándares y no se pueden evaluar el ámbito completo de estos métodos.

En este trabajo van a utilizarse medidas derivadas del gráfico de dispersión de Poincaré y la Entropía Muestral (SampEn).

El diagrama de dispersión de Poincaré, es probablemente el análisis no lineal más utilizado y estudiado en el registro de la VFC. Este análisis se realiza sobre una gráfica en la cual cada punto de la serie RR es representado frente al valor anterior. Esta gráfica (figura 4) muestra de forma visual las variaciones que se produjeron en la serie de tiempos RR (14).

Figura 4. En la figura se muestra una representación de una gráfica de dispersión de Poincaré (35).

Los datos se ajustan a una elipse (cuando se representa gráficamente), con su centroide coincidiendo con el centro de las marcas (figura 4). El eje mayor de la elipse muestra la pendiente del eje longitudinal (que describe de manera absoluta la desviación a largo plazo de la FC), mientras el eje menor es perpendicular a él y caracteriza los cambios de la FC (14). Con el cálculo de las

desviaciones estándar de los diámetros longitudinal y transversal se cuantifican los cambios espontáneos y a largo plazo de la VFC. El SD_1 muestra la variabilidad instantánea pulso a pulso de los datos, rota los datos 45° en sentido horario, es el eje transversal, el eje corto de la elipse. El SD_2 muestra la variabilidad interna de los términos RR continuos, rotando los datos 45° en sentido antihorario, es el eje longitudinal, el eje largo de la elipse (14). La forma más alargada y grande, o más pequeña y redondeada de la elipse nos permite sacar conclusiones sobre el grado de relajación o tensión física-psicológica, respectivamente, del sujeto estudiado. Esta medida no se utiliza para estratificar el riesgo de morbi-mortalidad, sino que su utilidad reside en que nos permite identificar problemas que influyen en los diferentes parámetros de la VFC (a parte de ser una estimación cualitativa del equilibrio simpático-vagal) (20). Se valorará como normalidad cuando $SD_1 > 20$ ms y $SD_2 > 55$ ms (ver tabla 1) (14, 25).

Los algoritmos tradicionales basados en la entropía cuantifican la regularidad de las series de tiempo. La entropía incrementa con el grado de desorden y es máxima en los sistemas completamente aleatorios. Aunque, un incremento en la entropía no siempre puede ser asociado con un incremento en la complejidad dinámica (36). Los sistemas enfermos, cuando se asocian con la aparición de un comportamiento más regular, muestran una reducción de los valores de entropía comparada con la dinámica de los sistemas sanos. Sin embargo, algunas patologías, incluidas algunas arritmias cardíacas como la fibrilación atrial, están asociadas con una fluctuación más errática con propiedades estadísticas parecidas al ruido. Los algoritmos tradicionales presentarán un incremento en los valores de la entropía para ese ruido. Pero las dinámicas de sistemas sanos muestran una complejidad fisiológica y unos estados adaptativos mayores (36).

Se puede caer en el error, de que las medidas de entropía están basadas en una escala simple de análisis y no tener en cuentas las fluctuaciones de complejidad temporales inherentes al control fisiológico de los sistemas sanos.

La entropía $H(X)$ de una variable aleatoria simple discreta X es una medida del promedio de incertidumbre. La entropía se calcula por la siguiente ecuación (37):

$$H(X) = - \sum_{x_i \in \Theta} p(x_i) \log p(x_i).$$

(Donde X representa una variable aleatoria con un conjunto de valores Θ y una probabilidad de la función $p(x_i)$).

Para una serie de tiempo representando la salida de un proceso estocástico, es decir, una secuencia indexada de n variables aleatorias, $(X_i) = (X_1, \dots, X_n)$ con un conjunto de valores $\Theta_1, \dots, \Theta_n$, respectivamente, el conjunto de la entropía es definida como:

$$H_n = - \sum_{x_1 \in \Theta_1} \cdots \sum_{x_n \in \Theta_n} p(x_1, \dots, x_n) \log p(x_1, \dots, x_n),$$

(Donde $p(x_1, \dots, x_n)$ es el conjunto de la probabilidad para n variables \hat{X}_1, \dots, X_n).

También tenemos la entropía Kolmogorov-Sinai, que es definida como:

$$H_{KS} = \lim_{\tau \rightarrow 0} \lim_{\varepsilon \rightarrow 0} \lim_{n \rightarrow \infty} (H_{n+1} - H_n).$$

Numéricamente, sólo las entropías con un orden finito n puede ser contabilizado. (36)

Pincus (38) introdujo la entropía aproximada (ApEn), una familia de parámetros que han sido extensamente utilizados en fisiología y en medicina. Recientemente, se ha realizado una modificación del algoritmo, que ha dado lugar a la Entropía Muestral (SampEn) (39), la cual tiene la ventaja de ser menos dependiente de la longitud de las series de tiempo. Estos algoritmos, sin embargo, asignan un valor mayor de entropía a ciertas series de tiempo patológicas que se presumen representan sistemas dinámicos menos complejos que las series de tiempo derivadas de los sistemas sanos. Una posible razón para obtener estos resultados puede ser el hecho de que estas medidas están basadas en una escala simple (36). Dada una serie de datos anteriores, todas estas medidas de entropía reflejan la incertidumbre del próximo nuevo punto, en la representación de la serie, no siendo posible predecirlo (37). Se acepta como valor dentro de la normalidad cuando $\text{SampEn} > 1$ (ver tabla 1) (14, 25).

MÉTODO	VARIABLES	VALORES DE RANGO	SIMPÁTICO	PARASIMPATICO
DOMINIO TIEMPO	SDNN (ms)	> 100 dentro de la normalidad 50-100 Riesgo moderado < 50 Alto riesgo		x(1/S) Inverso del Simpático
	rMSSD (ms)	> 25 dentro de la normalidad		X
	pNN50 (%)	> 3 dentro de la normalidad		X
DOMINIO FRECUENCIA	LF (ms ²)	> 200 dentro de la normalidad	X	
	HF (ms ²)	> 100 dentro de la normalidad		X
NO LINEALES	SD1 (ms)	> 20 dentro de la normalidad		X
	SD2 (ms)	> 55 dentro de la normalidad		x(1/S) Inverso del Simpático
	SampEn	> 1 dentro de la normalidad		

Tabla 1. En la tabla se muestra una representación de las variables que vamos a utilizar en el presente estudio, clasificados por métodos de análisis, con sus valores de rango y cual es su correlación con el SNA, (SNS y SNP) (14, 25).

2. FISIOLOGÍA DEL CICLO MENSTRUAL

Los años reproductores normales de la mujer se caracterizan por variaciones rítmicas mensuales de la secreción de hormonas femeninas (que como el del varón, consta de tres jerarquías de hormonas: una hormona liberadora hipotalámica, la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH ó Gonadotropin Releasing Hormone); las hormonas adenohipofisarias, hormona foliculoestimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH), ambas secretadas en respuesta a la hormona liberadora GnRH del hipotálamo; y por último las hormonas ováricas, estrógenos y progesterona, que son secretadas por los ovarios en respuesta a las dos hormonas adenohipofisarias) y las correspondientes alteraciones físicas en los ovarios y en otros órganos sexuales (40).

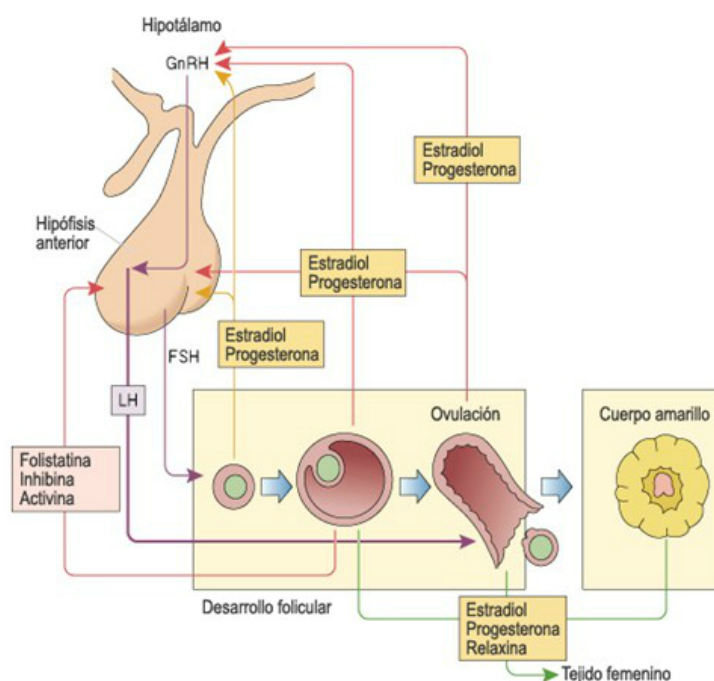


Fig. 20-8. Diagrama que ilustra las interacciones hormonales entre el eje hipotálamo-hipofisario y el sistema reproductor femenino. FSH, hormona estimulante del folículo; GnRH, hormona liberadora de gonadotropina; LH, hormona luteinizante.
Copyright © 2010 by W.B. Saunders Company. All rights reserved.

Figura 5. La figura muestra un esquema que ilustra las interacciones hormonales entre el eje hipotálamo-hipofisario y el sistema reproductor femenino. FSH, hormona estimulante del folículo; GnRH, hormona liberadora de gonadotropina; LH, hormona luteinizante. Extraída del libro Texto Atlas de Histología (41).

Este patrón rítmico recibe el nombre de ciclo sexual mensual femenino (o, de forma menos precisa, ciclo menstrual). La duración del ciclo es, en promedio de 28 días. Puede ser tan corto como 20 días o tan largo como 45 días, incluso en mujeres normales, la longitud anormal del ciclo se asocia, con frecuencia, con menor fertilidad (42), existiendo dos resultados significativos del ciclo sexual femenino. Primero, normalmente sólo se libera un único óvulo de los ovarios cada mes, de forma que normalmente sólo puede crecer un solo feto cada vez. Segundo, el endometrio uterino se prepara para la implantación del óvulo fecundado en el momento preciso del mes (figura 6).

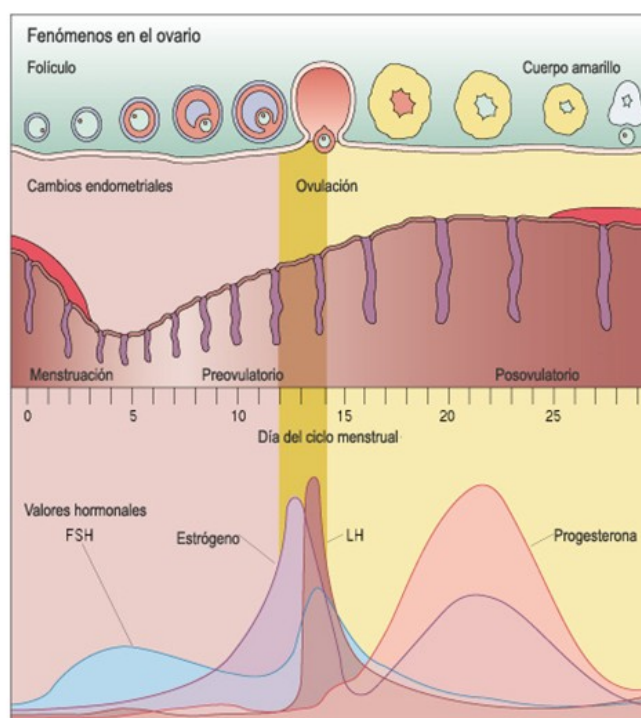


Figura 6. La figura muestra las fases del ciclo ovárico en relación, (de arriba hacia abajo), con el desarrollo del óvulo en el ovario, con los cambios endometriales a lo largo de los días del ciclo menstrual y con los valores hormonales. Extraído del libro Texto Atlas de Histología. Segunda Edición. (41)

2.1 CICLO OVÁRICO

2.1.1 FASE FOLICULAR

Durante unos pocos de días al comienzo de cada ciclo sexual mensual femenino, las concentraciones de FSH y LH aumentan ligera o moderadamente; el aumento de FSH es algo mayor y precede en unos días al de LH. Estas hormonas, especialmente la FSH, inducen el crecimiento acelerado de 6 a 12 folículos primarios cada mes. El efecto inicial es la proliferación rápida de las células de la granulosa, que originan muchas más capas de células de la granulosa. Además, células fusiformes derivadas del intersticio ovárico se agrupan formando varias capas por fuera de las células de la granulosa, dando origen a una segunda masa de células denominada la teca. Esta se divide en dos capas. En la teca interna, las células adoptan características epitelioides similares a las de las células granulosa y desarrollan la capacidad de secretar hormonas sexuales esteroideas adicionales (estrógenos y progesterona). La capa externa, la teca externa, es una cápsula de tejido conectivo muy vascularizada que se convierte en la cápsula del folículo en desarrollo (40).

Tras la fase temprana proliferativa de crecimiento, que dura unos días, la masa de células de la granulosa secreta un líquido folicular que contiene gran concentración de estrógeno. La acumulación de este líquido hace que aparezca un antro en el interior de la masa de células de la granulosa (40, 41).

El crecimiento temprano del folículo primario (figura 7) hasta la etapa antral es estimulado principalmente por la FSH sola. Después se produce un crecimiento muy acelerado, que forma folículos mucho más grandes denominados folículos vesiculares. Este crecimiento acelerado es causado por:

1) Se secreta estrógeno al interior del folículo, que hace que las células de la granulosa formen cantidades crecientes de receptores de FSH, esto causa un efecto de retroacción positiva, pues hace que las células de la granulosa sean incluso más sensibles a la FSH adenohipofisaria.



Figura 7. En la figura se muestra una fotomicrografía de la corteza del ovario que demuestra sobre todo folículos primordiales (P), que son oocitos primarios rodeados de células foliculares. Extraído del libro Texto Atlas de Histología. (41)

2) La FSH hipofisaria y los estrógenos se combinan para estimular también receptores de LH en las células de la granulosa originales, permitiendo así la estimulación de estas células por la LH, además de por la FSH, y originando un rápido aumento de la secreción folicular.

3) La cantidad creciente de estrógenos del folículo, más el aumento de la LH hipofisaria, actúan juntos para inducir la proliferación de las células tecales del folículo y aumentar su secreción (40, 41).

Por tanto, una vez que comienzan a crecer los folículos antrales, su desarrollo posterior se produce rápidamente. El óvulo también aumenta su diámetro unas tres o cuatro veces más, lo que da un aumento del diámetro total desde el principio de hasta 10 veces, o un incremento de la masa de 1000 veces. A medida que crece el folículo, el propio óvulo permanece sepultado en una masa de células de la granulosa situadas en un polo del folículo (43, 44). Transcurrida una semana de crecimiento o más (pero antes de que se produzca la ovulación), uno de los folículos comienza a crecer más que los demás; los 5 a 11 folículos restantes comienzan a involucionar (un proceso denominado atresia), y se consideran que estos folículos se vuelven atrésicos. La causa de la atresia es desconocida, pero se ha afirmado que es la siguiente: las grandes cantidades de estrógenos procedentes del folículo de crecimiento más rápido actúan sobre el hipotálamo disminuyendo todavía más la secreción de FSH por la adenohipófisis, y se cree que de esta manera bloquean el crecimiento de los folículos menos desarrollados. Así, el folículo más grande continúa su crecimiento por su retroacción positiva intrínseca, mientras que todos los folículos restantes detienen su crecimiento y, de hecho, involucionan. Este proceso de atresia es importante, pues normalmente permite que sólo uno de los folículos crezcan lo suficiente para ovular, con lo que se suele evitar que se desarrolle más de un bebé en cada embarazo. El único folículo que alcanza un tamaño de 1 a 1,5 cm en el momento de la ovulación se denomina folículo maduro (40) (figura 8).

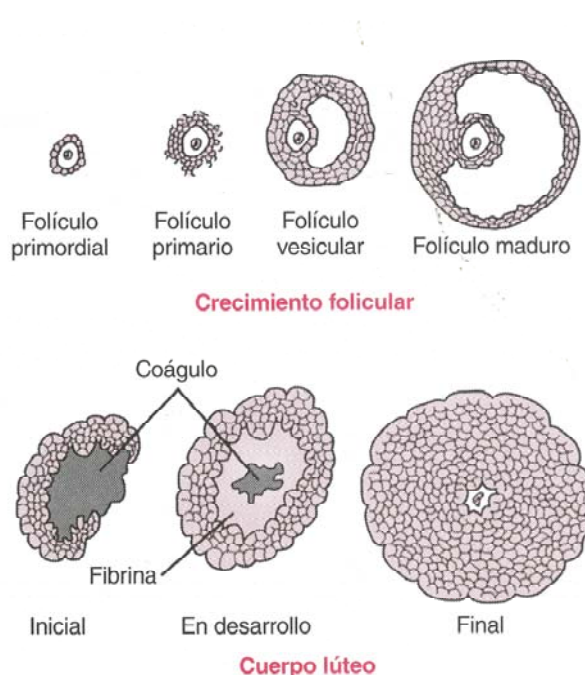


Figura 8. En la figura se observa el desarrollo del crecimiento folicular y del cuerpo lúteo. Extraída del Tratado de Fisiología Médica (40).

2.1.2 OVULACIÓN

La ovulación en una mujer que tiene un ciclo sexual femenino normal de 28 días se produce 14 días después del comienzo de la menstruación.

Poco tiempo antes de la ovulación, la pared externa del folículo, que hace relieve, se hincha rápidamente, y una pequeña zona en el centro de la cápsula folicular, denominada estigma, forma una protuberancia similar a un pezón. En otros 30 minutos, más o menos, comienza a rezumar líquido folicular a través del estigma. Unos dos minutos más tarde, cuando el folículo se hace más pequeño por la pérdida de líquido, el estigma se rompe ampliamente y un líquido más viscoso, que ha ocupado la porción central del folículo, se vierte hacia fuera. Este líquido viscoso lleva consigo el óvulo rodeado de varios miles

de pequeñas células de la granulosa denominadas corona radiada (44) (ver figura 6).

La LH es necesaria para el crecimiento folicular final y la ovulación. Sin esta hormona, incluso aunque están disponibles grandes cantidades de FSH, el folículo no progresa hasta la etapa de la ovulación.

Unos dos días antes de la ovulación, por razones que no son completamente conocidas, la tasa de secreción de LH por la adenohipófisis se incrementa notablemente, aumentando de 6 a 10 veces y alcanzando un máximo unas 16 horas antes de la ovulación. La FSH también aumenta dos o tres veces al mismo tiempo, y las dos hormonas actúan de forma sinérgica para hacer que el folículo se hinche rápidamente en los días previos a la ovulación. La LH tiene también un efecto específico de convertir a las células de la granulosa y de la teca en células secretoras principalmente de progesterona. Por tanto, la tasa de secreción de estrógeno comienza a disminuir aproximadamente un día antes de la ovulación, a la vez que comienza a secretarse cantidades crecientes de progesterona. Es en este entorno de crecimiento rápido del folículo; disminución de la secreción de estrógeno tras una larga fase de secreción excesiva de estrógeno; y del comienzo de la secreción de progesterona, en el que tiene lugar la ovulación. Es necesario el pico inicial preovulatorio de la LH, sin el cual, la ovulación no tiene lugar (figura 9).

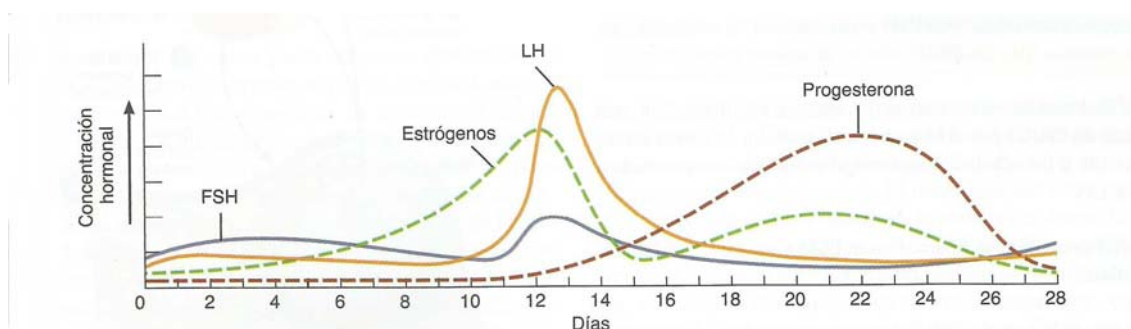


Figura 9. En la figura se muestra una gráfica en la que se representan los picos hormonales (estrógenos, progesterona, FSH y LH) a lo largo del ciclo sexual femenino (45).

En la iniciación de la ovulación, como ya hemos dicho, tiene un papel especial la gran cantidad de LH secretada por la adenohipófisis. La LH, a su vez, induce la secreción rápida de hormonas esteroideas foliculares, que por primera vez contienen progesterona. En pocas horas se producen dos hechos, ambos necesarios para la ovulación:

- 1) La teca externa (la cápsula del folículo) comienza a liberar enzimas proteolíticas de los lisosomas, que causan la disolución y el consiguiente debilitamiento de la pared de la cápsula folicular, lo que determina una mayor hinchazón de todo el folículo y la degeneración del estigma.

- 2) Simultáneamente, se produce el crecimiento rápido de nuevos vasos sanguíneos en el interior de la pared del folículo, y al mismo tiempo se secretan prostaglandinas (hormonas locales que provocan vasodilatación) en los tejidos foliculares.

Estos dos efectos producen trasudación de plasma al interior del folículo, que también contribuye a que éste se hinche. Finalmente, la combinación de la hinchazón del folículo con la degeneración simultánea del estigma hace que el folículo se rompa con la expulsión del óvulo (40).

2.1.3 FASE LUTEÍNICA

Durante las primeras horas tras la expulsión del óvulo del folículo, las células de la granulosa y de la teca interna que quedan se convierten rápidamente en células luteínicas. Aumentan su diámetro dos veces o más, y se llenan de inclusiones lipídicas que les dan un aspecto amarillento. Este proceso se denomina luteinización, y el conjunto de la masa de células se denomina cuerpo lúteo. También crece en el interior del cuerpo lúteo una neovascularización bien desarrollada (43, 44).

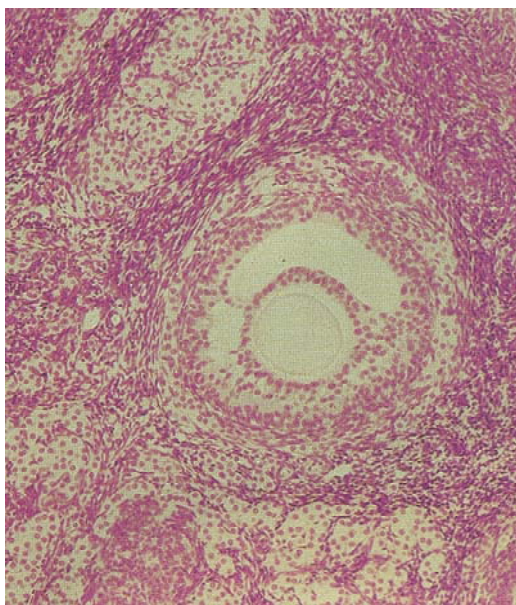


Figura 10. Fotomicrografía de un folículo secundario. Obsérvese el oocito primario y el líquido folicular rodeado por la membrana de la granulosa. Extraído del libro Texto Atlas de Histología (41).

Las células de la granulosa del cuerpo lúteo desarrollan un extenso retículo endoplasmático liso que forma grandes cantidades de las hormonas sexuales femeninas progesterona y estrógeno, pero sobre todo progesterona. Las células de la teca forman principalmente los andrógenos androstendiona y testosterona, en vez de hormonas sexuales femeninas. Sin embargo, la mayor parte de estas hormonas son convertidas en hormonas femeninas por las células de la granulosa. En la mujer normal, el cuerpo lúteo crece hasta alcanzar 1,5 cm de diámetro, alcanzando este estadio de desarrollo unos 7 a 8 días después de la ovulación. Después comienza a involucionar y termina por perder su función secretora, así como su aspecto amarillento lipídico, característico, unos 12 días después de la ovulación, convirtiéndose en el llamado corpus albicans; en las siguientes semanas es sustituido por tejido conjuntivo, y al cabo de algunos meses es reabsorbido (40, 41).

La transformación de las células de la granulosa y de la teca interna en las células luteínicas depende principalmente de la LH secretada por la adenohipófisis. De hecho, esta función es la que le dio a la LH el nombre de “luteinizante” (por “amarilleante”). La luteinización también depende de la

extrusión del óvulo del folículo. Una hormona local todavía por caracterizar en el líquido folicular, denominada factor inhibidor de la luteinización, parece mantener frenado el proceso de la luteinización hasta después de producida la ovulación (44) (figura 9). El cuerpo lúteo es un órgano intensamente secretor, que secreta grandes cantidades tanto de progesterona como de estrógeno una vez que la LH (principalmente la que ha sido secretada durante el pico ovulatorio) ha actuado sobre las células de la granulosa y de la teca para causar la luteinización, las células neoformadas parecen estar programadas para seguir con una secuencia preestablecida de:

- 1) proliferación
- 2) aumento de tamaño
- 3) secreción
- 4) degeneración

Todo ello ocurre en aproximadamente 12 días.

El estrógeno en especial, y en menor grado la progesterona, secretados por el cuerpo lúteo durante la fase luteínica del ciclo ovárico, ejercen un poderoso efecto de retroacción sobre la adenohipófisis para mantener bajo los niveles de secreción de FSH y de LH. Además, las células luteínicas secretan pequeñas cantidades de la hormona inhibina, la misma que la inhibina secretada por las células de Sertoli de los testículos del varón. Esta hormona inhibe la secreción por la adenohipófisis, especialmente de FSH. Como consecuencia, descienden a valores muy bajas las concentraciones sanguíneas de FSH y de LH, y la pérdida de estas hormonas hace que el cuerpo lúteo degenere completamente, un proceso denominado involución del cuerpo lúteo. La involución final se produce casi exactamente al final del duodécimo día de vida del cuerpo lúteo, que es aproximadamente el 26º día del ciclo sexual femenino normal, 2 días antes del comienzo de la menstruación. En ese momento, la interrupción brusca de secreción del estrógeno, de progesterona y de inhibina por el cuerpo lúteo elimina la inhibición por retroacción de la

adenohipófisis, permitiendo que comience de nuevo la secreción de cantidades crecientes de FSH y LH. La FSH y la LH inician el crecimiento de nuevos folículos, para comenzar un nuevo ciclo ovárico. Pero antes de que estos folículos puedan progresar significativamente, la escasez de la secreción de progesterona y estrógeno causa la menstruación uterina (40).

2.2 CICLO ENDOMETRIAL

Asociado con la producción mensual cíclica de estrógenos y progesterona por los ovarios existe un ciclo endometrial que sigue las siguientes fases:

- 1) Proliferación del endometrio uterino.
- 2) Desarrollo de cambios secretores en el endometrio.
- 3) Descamación del endometrio (a esto se le conoce con la denominación de menstruación).

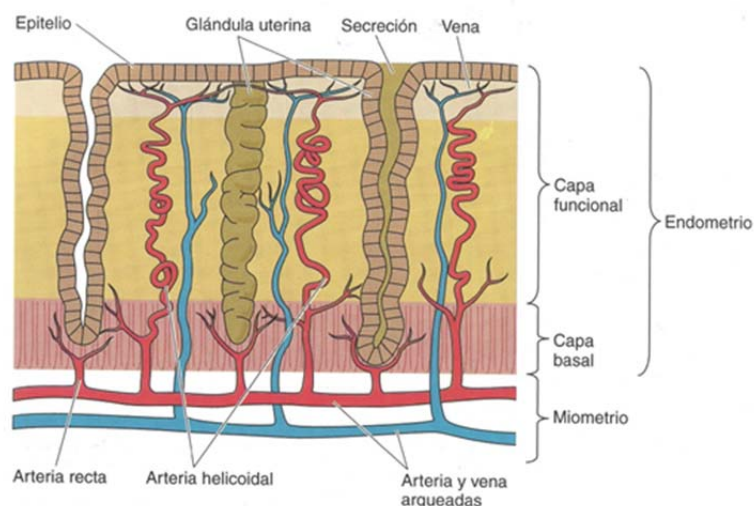


Figura 11. La figura muestra un esquema del endometrio uterino caracterizado por las capas basal y funcional. Extraído del libro Texto Atlas de Histología (41).

2.2.1 FASE PROLIFERATIVA

Que ocurre antes de la ovulación. Al comienzo de cada ciclo menstrual, la mayor parte del endometrio se descama por la menstruación. Tras la menstruación, sólo permanece una fina capa de estroma endometrial, y las únicas células epiteliales que quedan son las localizadas en las porciones profundas de las glándulas y criptas del endometrio. Bajo la influencia de los estrógenos, secretados en cantidades crecientes por el ovario durante la primera fase del ciclo mensual ovárico, las células del estroma y las células epiteliales proliferan rápidamente. La superficie endometrial se reepiteliza en 4 a 7 días tras el comienzo de la menstruación. Después, durante la semana y media siguiente, es decir, antes de que se produzca la ovulación, el endometrio aumenta mucho de espesor, debido al creciente número de células del estroma y al crecimiento progresivo de las glándulas endometriales y de nuevos vasos sanguíneos en el interior del endometrio. En el momento de la ovulación, el endometrio tiene unos 3 a 5 milímetros de espesor. Las glándulas endometriales, especialmente las de la región cervical, secretan un moco poco denso, filante. Los filamentos de moco se alinean de hecho a lo largo del conducto cervical, formando canales que ayudan a guiar a los espermatozoides en la dirección adecuada, desde la vagina hacia el interior del útero (40, 41).

2.2.2 FASE SECRETORA

Durante la mayor parte de la última mitad del ciclo mensual, después de producida la ovulación, se secretan grandes cantidades de progesterona y estrógenos por el cuerpo lúteo. Los estrógenos producen una ligera proliferación adicional del endometrio durante esta fase del ciclo endometrial, mientras la progesterona provoca una notable tumefacción y el desarrollo secretor del endometrio. Las glándulas se vuelven más tortuosas; en las células del epitelio glandular se acumula un exceso de sustancias secretoras. También

aumenta el citoplasma de las células del estroma; los depósitos de lípidos y proteínas aumentan mucho en las células del estroma; y el aporte sanguíneo al endometrio sigue incrementándose de forma proporcional al desarrollo de la actividad secretora, con gran tortuosidad de los vasos sanguíneos. En el momento culminante de la fase secretora, aproximadamente una semana después de la ovulación, el endometrio tiene un espesor de 5 a 6 milímetros (43, 44). El propósito general de todas estas alteraciones endometriales es producir un endometrio muy secretor que contiene grandes cantidades de nutrientes almacenados, que pueden ofrecer unas condiciones adecuadas para la implantación de un óvulo fecundado durante la última fase del ciclo mensual. Desde el momento en que un óvulo fecundado penetra en la cavidad uterina desde la trompa de Falopio (lo que ocurre 3 a 4 días después de la ovulación) hasta el momento de su implantación (7 a 9 días después de la ovulación), las secreciones uterinas, denominadas “leche uterina”, nutren al óvulo precoz en división. Después, una vez que el óvulo se implanta en el endometrio, las células trofoblásticas situadas en la superficie del óvulo que se implanta (en estado de blastocisto) comienzan a digerir el endometrio o a absorber las sustancias endometriales almacenadas, con lo que el embrión precoz dispone de mucha mayor cantidad de nutrientes. (40)

2.2.3 MENSTRUACIÓN

Si el óvulo no es fecundado, unos dos días antes de que termine el ciclo mensual, el cuerpo lúteo involuciona repentinamente y la secreción de las hormonas ováricas, estrógenos y progesterona, disminuye drásticamente a valores muy bajos. Después se produce la menstruación.

La menstruación se debe a la reducción repentina de los estrógenos y la progesterona, especialmente de la progesterona, al final del ciclo ovárico mensual. El primer efecto es la disminución de la estimulación de las células

endometriales por estas dos hormonas, seguido de la rápida involución del propio endometrio a un espesor aproximado del 65% del inicial. Después, en las 24 horas que preceden al comienzo de la menstruación, los tortuosos vasos sanguíneos que riegan las capas mucosas del endometrio sufren vasoespasmo, presumiblemente a causa de algún efecto de la involución, como la liberación de un material vasoconstrictor, probablemente una de las prostaglandinas de tipo vasoconstrictor que abundan en ese momento. El vasoespasmo, la disminución de nutrientes del endometrio, y la pérdida de la estimulación hormonal provocan una necrosis incipiente del endometrio, especialmente de los vasos sanguíneos. Como consecuencia, escapa sangre al estrato vascular del endometrio, y las áreas hemorrágicas crecen rápidamente a lo largo de un período de 24 a 36 horas. Gradualmente, las capas externas necróticas del endometrio se separan del útero en estas zonas de hemorragia hasta que, unas 48 horas después del comienzo de la menstruación, todas las capas superficiales del endometrio se han descamado. La masa de tejido descamado y de sangre en la cavidad uterina, más los efectos contráctiles de las prostaglandinas u otras sustancias, inician las contracciones uterinas que expulsan el contenido uterino (40, 41).

Durante la menstruación normal, se pierden unos 40 mililitros de sangre y unos 35 mililitros más de líquido seroso. El líquido menstrual habitualmente es incoagulable, porque junto con el material necrótico endometrial se libera una fibrinolisisina. Si el sangrado procedente de la superficie uterina es excesivo, la cantidad de fibrinolisisina puede ser insuficiente para evitar la coagulación. La presencia de coágulos durante la menstruación es señal habitualmente de una afección uterina (44). En el plazo de 4 a 7 días desde el comienzo de la menstruación, la pérdida de sangre cesa, debido a que, para ese momento, el endometrio se ha reepitelizado.

Valores de la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca en Mujeres y su relación con el Ciclo Menstrual

Etapas	Dependiente de FSH	Oocito	Zona pelucida	Células foliculares o granulosa	Líquido folicular	Teca interna	Teca externa
Folículo primordial	No	Oocito primario	Ninguna	Capa única de células planas	Ninguno	Ninguna	Ninguna
Folículo primario unilaminar	No	Oocito primario	Presente	Capa única de células cuboides	Ninguno	Ninguna	Ninguna
Folículo primario multilaminar	No	Oocito primario	Existe y las microvellosidades del oocito primario forman uniones de intersticio con filopodios de células de la corona radiada	Varias capas de células foliculares (ahora llamadas células granulosa)	Ninguno	Presente	Presente
Folículo secundario	Sí	Oocito primario	Presente con uniones de intersticio	Se desarrollan espacios entre las células granulosa	Se acumula en espacios entre células granulosa	Presente	Presente
Folículo graafiano	Sí, hasta que se torna en el folículo dominante	Oocito primario rodeado por la corona radiada en el cúmulo oóforo	Presente con uniones de intersticio	Forma la membrana granulosa y el cúmulo oóforo	Llena el antro	Presente	Presente

Tabla 2. En la tabla se muestran las etapas del desarrollo folicular del ovario. Extraído del libro Texto Atlas de Histología (41).

Valores de la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca en Mujeres y su relación con el Ciclo Menstrual

Hormona	Origen	Función
Hormona liberadora de gonadotropina (GnRh, LHRH)	Hipotálamo	Estimula la liberación de FSH y LH por la glándula hipófisis anterior
Factor inhibidor de prolactina	Hipotálamo	Inhibe la liberación de prolactina por células acidófilas de la glándula hipófisis anterior
Hormona estimulante del folículo (FSH)	Células basófilas de la glándula hipófisis anterior	Estimula la secreción de estrógeno y el desarrollo de folículos ováricos (del folículo secundario en adelante)
Hormona luteinizante (LH)	Células basófilas de la glándula hipófisis anterior	Estimula la formación de estrógeno y progesterona; promueve la ovulación y la formación del cuerpo amarillo
Estrógenos	Células granulosas del ovario; células granulosas luteínicas del cuerpo amarillo; placenta	Inhibe la liberación de FSH y LHRH; desencadena el aumento súbito de LH; causa proliferación e hipertrofia del miometrio uterino; origina el desarrollo de las características sexuales femeninas incluso las mamas y la grasa corporal
Progesterona	Células granulosas del ovario; células de la teca luteínicas y granulosas luteínicas del cuerpo amarillo; placenta	Inhibe la liberación de GnRH del hipotálamo y LH de las células basófilas de la hipófisis anterior; causa el desarrollo del endometrio uterino y regula la viscosidad del moco elaborado por las glándulas del cérvix uterino; origina el desarrollo de las características sexuales femeninas incluso las mamas
Inhibina	Células granulosas del ovario; células granulosas luteínicas del cuerpo amarillo	Inhibe la secreción de FSH por las células basófilas de la hipófisis anterior
Activina	Oocito	Promueve la proliferación de células granulosas
Gonadotropina coriónica humana (hCG)	Placenta	Ayuda a conservar el cuerpo amarillo; promueve la liberación de progesterona
Lactógeno placentario humano	Placenta	Promueve el desarrollo de las glándulas mamarias durante el embarazo; promueve la lactogénesis
Relaxina	Placenta	Facilita el parto por ablandamiento del fibrocartílago de las sínfisis púbica; ablanda el cuello y facilita su dilatación en preparación para el parto
Oxitocina	Hipotálamo a través de la hipófisis posterior	Estimula la contracción de músculo liso del útero durante el orgasmo y el parto; estimula la contracción de células mioepiteliales de las glándulas mamarias y de ese modo ayuda a expulsar la leche

Tabla 3. En la tabla se muestra las principales hormonas relacionadas con el sistema reproductor femenino. Extraído del libro Texto Atlas de Histología (41).

3. ESTADO ACTUAL DEL PROBLEMA

Hay diversidad de opiniones sobre la interacción de la modulación de la VFC por parte del sistema nervioso autónomo en relación con el ciclo menstrual y su modulación hormonal, por el SNC.

Hay una serie de investigaciones que comparan las variables de la VFC entre mujeres y hombres mostrando diferencias entre ellos, como por ejemplo el de Sato en 2004(46), que estudió a 14 mujeres durante su ciclo menstrual y lo compara con 14 hombres, emparejados según las variables. En él la LF y la ratio LF/HF es significativamente más bajo en mujeres que en hombre y a la inversa HF fue significativamente mayor en las mujeres que en los hombres. Lo que en resumidas cuentas es que existe una predominancia de la actividad nerviosa simpática en hombres comparada con la dominancia de la actividad nerviosa parasimpática en mujeres. Y el de Fagard (47) que comparó hombres y mujeres (614 personas en total, entre 25 y 89 años), estableciendo una base importante de factores a tener en cuenta a la hora de estudiar la VFC porque influyen significativamente en ella. Como resultados: la edad y el género influyen significativamente en la frecuencia cardíaca y en varios componentes de VFC, indicando que hombres y mujeres de edad jóvenes son diferentes, pero no en edades sobre los 50 años. La modulación parasimpática es mayor en mujeres que en hombres jóvenes, pero no es así tras la menopausia. Los cambios de la frecuencia cardíaca y VFC son atenuados cuando incrementa la edad. La influencia del IMC (como Monda (48), también demuestra), el tabaco, el consumo de alcohol y hábitos de actividad física son pequeños. Pero deben ser tomados en cuenta a la hora de la interpretación de la VFC (49).

Zhu y colaboradores (50), realizaron un estudio en mujeres, de larga duración (13 meses), confirmando que la frecuencia cardíaca, el ritmo respiratorio y los movimientos del cuerpo mientras duermen, tienen una propiedad rítmica que coincide con el ciclo menstrual.

En la primera línea de trabajo, se encuentra Matsumoto y sus colaboradores (51, 52), que llevaron a cabo un estudio en 3 grupos diferentes de mujeres entre 20 y 40 años, un grupo son mujeres eumenorreicas, otro padece síndrome premenstrual y el último desorden disfórico premenstrual, obteniendo como resultado que en el grupo control no hubo diferencias en ningún parámetro, pero en los otros dos grupos, hubo cambios en la actividad del SNA: el SNS aumentaba su actividad y el SNP disminuía su actividad de manera significativa, en la fase lútea. Y si los síntomas son más severos (3º grupo), la función simpaticovagal está más deprimida aún durante el ciclo menstrual, siendo más evidentes los cambios en la fase lútea, que en la fase folicular, donde las mujeres están libres de síntomas. Con ellos coinciden el estudio de Konishi (53), con 12 mujeres estudiantes también apoya el que no haya claras diferencias o cambios en VFC. Y el estudio de Nakagawa y colaboradore (54) que llevaron a cabo un estudio en 11 mujeres jóvenes de 18 a 32 años durante el ciclo menstrual, para relacionarlo con el intervalo QT, obteniendo que no hay diferencias significativas en la fase folicular, con la fase lútea con respecto a las medidas de VFC. Aunque hubo cambios en el QT, que se atribuyeron al incremento de la progesterona y al tono simpático sobre todo en la fase lútea.

En otra línea, en la que se obtienen como resultados que la actividad del SNS aumenta y la actividad del SNP disminuye en la fase lútea se encuentra una parte de los estudios de Matsumoto (51, 52), los que no corresponden a mujeres eumenorreicas como se ha desarrollado anteriormente. Pero también el trabajo de Sato (46), en el que concluyó que la HF disminuyó durante la fase lútea más que durante la fase folicular. Que la LF y la ratio LF/HF fueron

significativamente mayor en la fase lútea que en la fase folicular. Por tanto, la actividad del nervio simpático en la fase lútea es significativamente mayor que en la fase folicular, mientras que la actividad nerviosa parasimpática es predominante en la fase folicular. Y el de Baker (55), donde estudió a 9 mujeres con síndrome premenstrual severo y 12 controles durante el sueño, para evitar las interrupciones externas. Y el resultado fue que la actividad parasimpática se mostró disminuida en la fase lútea en comparación con la fase folicular donde están libres de síntomas. Continuando en la misma línea Yildirim y colaboradores (56), estudiaron a 30 mujeres con síndrome de ovario poliquístico y a 30 mujeres sanas eumenorreicas aumentando significativamente la actividad simpática (LF) y la ratio LF/HF, disminuyendo la del parasimpático (HF) en el grupo del síndrome de ovario poliquístico en comparación con las eumenorreicas. Al igual que el del equipo de De Zamboti (57), con 12 mujeres con síndrome premenstrual severo y 14 controles, controladas a lo largo del ciclo en varias ocasiones y durante el sueño, obtuvo que en la fase REM, comparada con la no REM, la HF disminuye y la ratio LF/HF es mayor. Esto se hizo más evidente durante la fase media lútea, cuando la progesterona está más alta.

En la misma línea destacar el trabajo (por su estudio de variables no lineales de la VFC) de Bai (58), que demostró con 16 mujeres sanas, que LF (u.n.) y la ratio LF/HF fueron significativamente mayores, mientras que HF (u.n.) fueron significativamente más bajas en la fase lútea que en la fase folicular ($p < 0,05$). Pero además, SampEn fue significativamente mayor en la fase folicular en contraposición a la fase lútea ($p < 0,05$), concluyendo que las propiedades no lineales de la VFC son alteradas durante el ciclo menstrual regular y que el sistema nervioso autónomo, el equilibrio hormonal ovárico y la T_4 libre pueden influir, haciendo complejo el control de la frecuencia cardíaca no lineal en las mujeres jóvenes.

Por últimos los estudios de Dimitriev y colaboradores (59), y el de Tenan (60) (publicado en 2014), en el que estudiaron a 10 mujeres eumenorreicas (entre 19 y 23 años de edad) durante 2 meses, en las fases folicular y lútea obteniendo como resultado que la actividad nerviosa simpática en la fase lútea es mayor que en la fase folicular, mientras que la actividad nerviosa parasimpática es predominante en la fase folicular, haciendo responsable de estos cambios a las hormonas sexuales (59) y el de 13 mujeres en 5 momentos de su ciclo menstrual, controlando la respiración (porque esta también influye), hallando una disminución del HF ($p=0,02$) (60), respectivamente. Esto apoya los estudios de Matsumoto, Baker, Yildirim y de Zamboti pero la diferencia está en que Dimitriev y Tenan los obtuvo en mujeres jóvenes sanas y eumenorreicas, y no en mujeres con síndrome premenstrual.

Por otro lado, está la línea de trabajo en el que aumenta el SNS y disminuye el SNP en la fase folicular, apoyándolo están los trabajos de Landén y colaboradores (61), que realizaron un estudio con 28 mujeres con síndrome disfórico premenstrual y concluye que existe una reducción del tono vagal comparando con el control y que esta diferencia se aprecia mejor en la fase folicular, no sintomatológica, del ciclo menstrual a diferencia de los estudios de Matsumoto (51, 52). También Park (62), con su estudio del uso de compresas y su efecto psicológico sobre la activación del sistema nervioso autónomo, encuentra un incremento significativo de LF durante la fase folicular. Y con su trabajo (63), también estudiaron dos grupos de mujeres, uno formado por 10 mujeres con dismenorrea primaria y otro con 10 mujeres eumenorreicas. Entre otros datos, obtuvieron como resultado que la LF fue significativamente mayor en el grupo dismenorreico con respecto al grupo control, aún incluso durante la fase folicular. Y que HF muestra un valor mayor en el grupo dismenorreico que en el grupo control. Otro estudio, pero con mujeres embarazadas en 2009, y llevado a cabo por Klinkenberg (64), se obtuvo resultados parecidos, ya que se estudiaron 55 mujeres sanas y embarazadas (28 en el 2º trimestre y 27 en el 3º trimestre) y 24 mujeres no embarazadas en la fase folicular de su ciclo

menstrual y HF disminuyó significativamente y la ratio LF/HF se incrementó en los tres grupos. Por último en esta línea encontramos dos trabajos pero con mujeres postmenopáusicas, son los de Moodithaya SS (65), que llevó a cabo un estudio para comparar la actividad del sistema nervioso autónomo entre mujeres premenopáusicas con postmenopáusicas, obteniendo como conclusión que la edad y la bajada de los niveles de estrógenos están asociados con alteraciones autonómicas. Estas diferencias fueron principalmente que los datos de la variabilidad cardíaca (HF, LF...) fueron significativamente más bajas ($p < 0,001$) en mujeres postmenopáusicas que en mujeres premenopáusicas. Que las mujeres postmenopáusicas tuvieron significativamente más bajo el HF ($p < 0,01$) y más alto el LF ($p < 0,01$) cuando se expresaron en unidades normalizadas. Y que la ratio LF/HF, el índice del equilibrio simpaticovagal fue significativamente más alto ($p < 0,01$) entre las postmenopáusicas. Y el de Freedman y colaboradores (66), que estudiaron los cambios de VFC en 16 mujeres postmenopáusicas en relación con los sofocos. Y determina una elevada actividad simpática, que sirve de gatillo para los sofocos menopáusicos y la existencia de un trabajo previo en la HRV durante las fases del sueño.

En una línea diferente, en la que se halla un aumento de la actividad del SNS y del SNP en la fase folicular con respecto a la fase lútea, se presenta el estudio de McKinley (67), el cual realizó un estudio en 49 mujeres jóvenes (sobre los 30 años), sanas, premenopáusicas y eumenorreicas. Obteniendo que durante la monitorización de la fase folicular, las mujeres tenían un significativo promedio más bajo de frecuencia cardíaca, y mayor desviación estándar, la diferencia correspondiente en la raíz cuadrada, y una HF y LF del intervalo RR de la variabilidad que en la fase lútea, relacionando el ciclo menstrual con la regulación cardíaca por parte del sistema nervioso autónomo.

En contra de los estudios anteriores, en la línea de que la actividad del SNS disminuye y que el SNP aumenta en la fase folicular están los de

Weissman y colaboradores (68), en el que compararon dos grupos de mujeres, uno de ellos formado por 27 mujeres en inducción ovulatoria y otro de 14 mujeres eumenorreicas. Se obtuvo un incremento de HF ($p < 0,01$) con una disminución significativa de la ratio LF/HF, durante el pico de estrógenos en las mujeres con inducción ovulatoria, concluyendo que el incremento agudo de estrógenos en las mujeres con inducción ovulatoria está asociado con activación vagal y equilibrio simpático-vagal alterado. Y un poco más tarde, en 2010, Kuo (69) llevó a cabo un estudio en ratas con ciclo estrogénico y lo compara con ratas sin estrógeno y lo extrapola a las mujeres. Se concluye que los cambios relacionados con el ciclo estrogénico en la regulación neuronal puede ser principalmente atribuido a los estrógenos endógenos, y estos efectos son más manifiestos durante el sueño. Las ratas con ciclo estrogénico durante el sueño deberían ser equivalente a la fase folicular tardía de las mujeres con ciclo menstrual e implica un tono vagal fuerte, pero una actividad simpática débil.

En la última línea de trabajo, hay una disminución de la actividad del SNS y un aumento del SNP en la fase lútea, y en ella se encuentra el trabajo de Princi (70), en el que estudió a 6 mujeres jóvenes y eumenorréicas. De él, se extrae que HF aumenta mientras que LF disminuye en la fase lútea comparado con la fase folicular, habiendo una correlación entre las hormonas sexuales femeninas y los parámetros VFC durante la fase lútea.

Hay un grupo de estudios en mujeres menopáusicas, entre los cuales se encuentran los estudios de Moodithaya y Freedman, (los cuales ya han sido explicados con anterioridad) y también se hallan los estudios de Monda y colaboradores(48), que estudiaron 40 mujeres sedentarias, dividiéndolas en 4 grupos: 2 grupos de mujeres premenopáusicas (uno delgado y otro con obesidad) y 2 grupos de postmenopáusicas (uno delgado y otro con obesidad), comparándolos entre sí, obteniendo que los valores LF y HF de las mujeres obesas premenopáusicas eran más bajas que los valores de las mujeres delgadas del mismo grupo. Y que la menopausia induce del mismo modo disminuciones

en LF y HF en mujeres delgadas y obesas, pero no hay diferencias entre los grupos postmenopáusicos, concluyendo que las modificaciones de la modulación autonómica pueden ser incluidos entre los factores relacionados con la obesidad en premenopáusicas, pero no en mujeres postmenopáusicas. En la misma dirección, Brockbank y sus colaboradores (71), compararon 33 mujeres postmenopáusicas con 50 mujeres premenopáusicas y concluyeron que hay una disminución de la VFC asociado a un incremento de la FC en menopáusicas. Al igual que Neufeld en 2015 (72), que aunque no demostraron una relación clínicamente importante entre el control cardiovascular autonómico y la menopausia (periodo pre-y postmenopáusico, tiempo de menopausia, hormonas sexuales y los sofocos) en mujeres, sí demostraron una diferencia significativa entre pre y postmenopáusicas en las variables (FC, LF y HF). En otro sentido, destacar el trabajo de Virtanen (73), (por valorar variables no lineales) en su estudio a 71 mujeres sanas histerectomizadas y postmenopausicas. Las cuales fueron divididas en dos grupos, uno recibió estradiol transdérmico y el otro placebo durante 3 meses. Se estudiaron durante las fases del sueño y concluyeron que las mujeres con estradiol transdérmico tuvieron una ligera pero distintiva disminución del efecto de algunas medidas no lineales de la VFC, especialmente en la ApEn con una $p < 0,05$ y SD2 disminuyó en la fase de onda lenta y REM del sueño ($p < 0,05$). En cambio, Tanu (74), llevó a cabo una investigación que comparó a 30 mujeres premenopáusicas con 30 postmenopáusicas y concluyeron que los estrógenos y el porcentaje de masa grasa son factores de confusión importantes en la disminución de la VFC en las mujeres postmenopáusicas comparadas con las premenopáusicas, asociado a un incremento del balance simpático-vagal en las mujeres postmenopáusicas, ya que obtienen una reducción de HF y un incremento de LF y de la ratio LF/HF, defendiendo que los cambios son debidos a la edad y no a los niveles de estrógenos, ni al porcentaje de masa grasa. Mientras que el estudio de Vijayalakshmi (75), en el que compararon un grupo de mujeres premenopáusicas, con uno de postmenopáusicas y con un grupo de hombres del mismo rango de edad. Se obtuvo que hubo un incremento del

parasimpático ($p < 0,001$) en las mujeres postmenopáusicas debido a la edad y la disminución de los niveles estrogénicos que lo favorecen.

Finalmente hay una serie de estudios en donde se valora la influencia de varios factores, como el estudio de Wilczak (76) y colaboradores que realizaron un estudio en 2013, donde estudiaron a 53 mujeres sanas (aproximadamente entre 20-26 años; IMC 20-24 Kg/m²) que toman anticonceptivas durante 3 meses o más y a 113 mujeres sanas (entre 20-28 años; IMC 19-25 kg/m²) que no toma anovulatorios durante 3 meses o más. Todos los exámenes fueron entre el 4-8º día del ciclo. Y este (el ciclo menstrual) tenía una duración de 21 a 35 días. Se concluyó que no hay diferencias en edad, peso, estatura, medidas de distribución de los adipocitos, de la grasa corporal, de los días del ciclo menstrual o toma de anticonceptivas, en el día del examen, en la frecuencia cardíaca y los parámetros de VFC, entre los dos grupos de estudio ($p > 0,1$). Aunque sí se obtuvo que las anticonceptivas perjudican la regulación refleja del sistema cardiovascular en los baroreceptores. Otro estudio que demuestra la interacción y la importancia de la edad y del ejercicio físico, como factores a tener en cuenta en un estudio de VFC, es el de Albinet (77), en el cual estudiaron 24 personas entre hombres y mujeres sedentarios entre 65 y 78 años, sometidos al azar a un programa de ejercicio aeróbico o a un programa de estiramientos, 3 veces en semana, durante 12 semanas. Se encontró que sólo el grupo de ejercicio aeróbico aumentó los parámetros vagales medios de la VFC y mejoró su funcionamiento en el test cognoscitivo. Presentándose el ejercicio aeróbico como factor protector.

Sato y colaboradores (78), demostraron que con el ejercicio respiratorio "Senobi" (SBE), estudiado en 40 mujeres premenopausicas entre 40 y 49 años, 20 de ellas sanas y otras 20 con obesidad y en estado depresivo. Después de 30 días de ejercicio la actividad del SNS y los niveles hormonales se habían recuperado y el estado depresivo había mejorado. En la misma línea la investigación de Henje Blom E y colaboradores (79), llevaron a cabo un estudio

con 99 adolescentes entre 15 y 18 años, y hubo correlaciones significativas ($p < 0,05$) entre actividad física y VFC. Y no hubo correlación en los hábitos de sueño, alimentación o tabaquismo. Tampoco mostraron correlación los factores de riesgo cardiovasculares como IMC, tensión y la glucosa, como ya nos habían adelantado Fagard (47) en 2001. También Mourot (80) evaluó los cambios inducidos por el entrenamiento sobre la VFC. Añadir el estudio de Nakamura y colaboradores (81), en el que estudiaron el efecto del ejercicio regular aeróbico con respecto a la reactivación del sistema nervioso autónomo. En él estudió a 8 mujeres atletas con entrenamiento de resistencia y 10 mujeres no entrenadas como grupo control. En él, el ejercicio aeróbico regular acelera la reactivación cardiovagal postejercicio en la fase folicular en mujeres jóvenes.

Otro factor a tener en cuenta y que influye en la HRV es la hipertensión, como demuestra Cankar (82) en su estudio con tres grupos de mujeres, uno de 12 mujeres sanas, no embarazadas; otro de 16 mujeres embarazadas sin patologías de base y 10 mujeres embarazadas con hipertensión, concluyendo que la adaptación a la reactividad cardiovascular se observa en mujeres embarazadas y está ausente en mujeres embarazadas con hipertensión.

También hay que tener en cuenta si la persona en la que valoramos los parámetros de VFC presenta dolor, ya que Schmindt (83) observó que se podían usar los índices de VFC para medir la función psicológica cuantificando el grado de activación simpática y parasimpática. Y por tanto su uso puede mejorar el entendimiento del papel de los mecanismos de excitación e inhibición en pacientes con dolor. Otro estudio a cargo de Tousignant-Laflamme (84), y en esta misma línea sobre el dolor en relación al ciclo menstrual en mujeres (32 mujeres sanas) con VFC, nos resalta que las hormonas sexuales tienen una mínima influencia en la reactividad autonómica. Aunque la gran variabilidad en la reactividad intra e intersujetos al dolor no nos permiten predecir la reactividad autonómica y cardiovascular para el dolor que las mujeres muestran en todo su ciclo menstrual.

Otros factores son la función psicológica y el stress mental en relación con la VFC, Veldhuijzen van Zaten (85) en su estudio trató de relacionar la incidencia de infarto de miocardio en mujeres con su ciclo menstrual y concluye que sus hallazgos no apoyan que las variaciones en reacción al stress mental pueda explicar la relación de las variaciones en el riesgo para el infarto de miocardio a través del ciclo menstrual. Mientras que en el estudio de Klinkenberg y colaboradores (64), concluyeron como anteriormente hemos adelantado que la actividad del sistema nervioso autónomo durante el stress psicosocial parece ser que disminuye durante el embarazo, mientras que la percepción del stress subjetivo no muestra cambios significativos y HF disminuye debido al estrés psicosocial durante el estrés, no siendo atenuado en comparación con las no embarazadas. También apoyado con el estudio de Konishi (53), donde relacionó las hormonas sexuales secretadas por los ovarios, en relación al ciclo menstrual, con los trabajos de memoria y VFC. Y el de Liu Q (86) en el que se recoge que durante la menstruación, hay variaciones conscientes en el comportamiento femenino y psicológicos cuando se presenta un estresante cognitivo.

Otro factor que influiría sobre la VFC, como se observa en los estudios de Weissman y sus colaboradores (68), es la toma de estrógenos. Esto se deja claro y patente en el estudio de Lantto H (87), donde estudió 72 mujeres con actividad vasomotora, y 78 sin esa actividad, sometiéndolas durante 6 meses a placebo, a estradiol transdérmico, estradiol oral o a estradiol oral con MPA (acetato de medroxyprogesterona), obteniendo que los estrógenos orales, especialmente combinado con MPA, pueden tener un efecto adverso en la VFC en las mujeres con o sin actividad vasomotora, mientras que el estradiol transdérmico no muestra tales efectos. Además en las mujeres con actividad vasomotora que toman estradiol oral con MPA son probablemente más propensas a las arritmias cardíacas que en las mujeres que usan estrógenos sólo.

También se sabe que la acupuntura puede influir sobre VFC, gracias al estudio de Wright (88), donde se estudiaron a 12 mujeres menopáusicas con moderados síntomas y las sometieron a acupuntura, para mejorarlos, con control de VFC, aunque los resultados obtenidos no fueron concluyentes. Y gracias al estudio de Kim (89), en el que estudió a 38 mujeres, y en el que se probaron dos técnicas de acupuntura, teniendo en cuenta la edad de las mujeres y su IMC, y si padecían dismenorrea primaria.

Y no se puede obviar la alimentación, en el estudio de Allen AR y sus colaboradores (90), demostraron que el control autonómico de la VFC en reposo y durante el stress mental es alterado por una dieta con sodio en hombres y mujeres adultos jóvenes, sanos y normotensos.

En relación con los factores que influyen en la VFC, se puede resumir con el estudio de Vallejo y colaboradores de 2005 (91), donde se lleva a cabo un estudio multivariable y que concluye que la primera variable predictiva fue la edad, la cual dividió a las mujeres en 2 grupos, las mayores a 29,5 años y las menores de esta edad. En el caso de SDNN, la segunda variable fue IMC (los valores más grandes fueron observados en mujeres más jóvenes de 23 años, con un IMC menos a 19,82 kg/m² y durante la fase folicular en su ciclo menstrual). Para pNN₅₀ y rMSSD la segunda variable predictiva fue el ciclo menstrual para mujeres más jóvenes de 29,5 años. Por lo tanto el primero sería la edad y el segundo el IMC.

Las tablas 4 y 5 muestran un resumen de todos estos trabajos.

Valores de la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca en Mujeres y su relación con el Ciclo Menstrual

Grupos	Autores	Otros datos
No hay desequilibrio simpaticovagal según la fase del ciclo menstrual	Matsumoto <i>et al.</i> (2006 y 2007)(51) (52)	Mujeres Eumenorreicas
	Konishi <i>et al.</i> (2008)(53)	Mujeres Eumenorreicas
	Nakagawa <i>et al.</i> (2006)(54)	Mujeres Eumenorreicas
Aumenta el Simpático y Disminuye el Parasimpático en la Fase Folicular	Landén <i>et al.</i> (2004)(61)	Mujeres con Síndrome Disfórico Premenstrual
	Park MK y Watanuki S (2005) (63) (62)	Mujeres con Dismenorrea Primaria
	Klinkenberg <i>et al.</i> (2009)(64)	Mujeres Embarazadas
	Moodithaya SS y Avadhany ST (2009)(65)	Mujeres Postmenopáusicas
	Freedman <i>et al.</i> (2011)(66)	Mujeres Postmenopáusicas
Disminuye el Simpático y Aumenta el Parasimpático en la Fase Folicular	Kuo TB <i>et al.</i> (2010)(69)	En Ratas extrapolado a Mujeres
	Weissman A <i>et al.</i> (2009)(68)	Mujeres sometidas a Inducción Ovulatoria
Aumenta el Simpático y Disminuye el Parasimpático en la Fase Lútea	Matsumoto <i>et al.</i> (2006 y 2007)(51) (52)	Mujeres con Síndrome Premenstrual y Desorden Disfórico
	Sato N y Miyake S (2004)(46)	Mujeres Eumenorreicas
	Baker FC <i>et al.</i> (2008)(55)	Sd. Premenstrual vs Control
	Yildirim A <i>et al.</i> (2006)(56)	Mujeres con Síndrome de Ovario Poliquístico
	De Zambotti M <i>et al.</i> (2013)(57)	Mujeres con Síndrome Premenstrual Severo
	Tenan MS <i>et al.</i> (2014)(60)	Mujeres Eumenorreicas
	Dimitriev DA <i>et al.</i> (2007)(59)	Mujeres Eumenorreicas *El Parasimpático aumenta en la Fase Folicular
	Bai X <i>et al.</i> (2009)(58)	Mujeres Eumenorreicas
Disminuye el Simpático y Aumenta el Parasimpático en la Fase Lútea	Princi T <i>et al.</i> (2005)(70)	Mujeres Eumenorreicas
Aumento del Simpático y del Parasimpático en la Fase Folicular con respecto a la Fase Lútea	McKinley PS <i>et al.</i> (2009)(67)	Mujeres Eumenorreicas

Tabla 4. En la tabla se muestra un resumen de los diferentes resultados de los Grupos de Investigación.

Valores de la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca en Mujeres y su relación con el Ciclo Menstrual

Autores	Resultados
Zhu X <i>et al.</i> (2010)(50)	FC propiedad rítmica que coincide con el ciclo menstrual
Bai X <i>et al.</i> (2009)(58)	Propiedades no lineales de la HRV son alteradas durante el ciclo menstrual regular
Matsumoto <i>et al.</i> (2006 y 2007)(51)(52)	Las mujeres eumenorreicas no presentan cambios, las que padecen síndrome premenstrual y desorden disforico, aumenta el simpático y disminuye el parasimpático en la fase lútea. Los cambios son más evidentes en la fase lútea, ya que en la fase folicular están libres de síntomas.
Sato N y Miyake S (2004)(46)	El Simpático aumenta y el Parasimpático disminuye en la fase lútea. En la Fase folicular hay un predominio del Parasimpático. Existe una predominancia de la actividad nerviosa simpática en hombres comparada con la dominancia parasimpática en mujeres.
Konishi K <i>et al.</i> (2008)(53)	No cambios en las mediciones de HRV
Dimitriev DA <i>et al.</i> (2007)(59)	En mujeres eumenorreicas, el Parasimpático aumenta en la Fase Folicular y el Simpático en la Fase Lútea.
Baker FC <i>et al.</i> (2008)(55)	En mujeres con Síndrome Premenstrual Severo, disminuye el Parasimpático en la Fase Lútea, ya que en la Fase Folicular está libre de síntomas.
Yildirim <i>et al.</i> (2006)(56)	En Mujeres con Síndrome de Ovario Poliquístico aumenta el Simpático y disminuye el Parasimpático
Nakagawa M <i>et al.</i> (2006) (54)	No diferencias significativas en la fase folicular con la fase lútea con respecto a las medidas de HRV
De Zambotti M <i>et al.</i> (2013)(57)	En mujeres con Síndrome Premenstrual Severo el Parasimpático disminuye en la Fase Lútea
Tenan MS <i>et al.</i> (2014)(60)	Disminuye el Parasimpático en Fase Lútea.
Landén M <i>et al.</i> (2004)(61)	En el Síndrome Disfórico Premenstrual disminuye el Parasimpático comparado con el control en la Fase Folicular
Park MK y Watanuki S (2005)(62)(63)	El Simpático aumenta en la Fase Folicular en las mujeres con Dismenorrea Primaria en comparación con las Eumenorreicas
McKiley <i>et al.</i> (2009)(67)	En mujeres eumenorreicas el Simpático y el Parasimpático aumentan más en la Fase Folicular que en la Fase Lútea.
Moodithaya SS y Avadhany ST (2009)(65)	La edad y la bajada de los niveles de estrógenos están asociados con alteraciones autonómicas. Disminuye el Parasimpático y aumenta el Simpático en las postmenopáusicas. El equilibrio simpaticovagal fue más alto entre las menopáusicas. Los valores de HRV en postmenopáusicas son más bajos.
Freedman RR <i>et al.</i> (2011)(66)	Aumenta la actividad Simpática en postmenopáusicas
Klinkenberg AV <i>et al.</i> (2009)(64)	El Parasimpático disminuye en la Fase Folicular en mujeres eumenorreicas y en embarazadas. La actividad del sistema nervioso autónomo durante el estrés psicosocial parece ser que disminuye durante el embarazo.
Monda M <i>et al.</i> (2006)(48)	El Simpático y el Parasimpático son más bajos en mujeres obesas premenopausicas, pero no en las mujeres postmenopausicas
Weissman A <i>et al.</i> (2009)(68)	El incremento agudo de estrógenos en las mujeres con inducción ovulatoria está asociado con activación vagal y equilibrio simpaticovagal alterado.
Princi T <i>et al.</i> (2005)(70)	En mujeres eumenorreicas aumenta el Parasimpático y disminuye el Simpático en la Fase Lútea.. Hay correlación entre las hormonas sexuales femeninas y los parámetros de HRV durante la fase lútea.
Kuo TB <i>et al.</i> (2010)(69)	Estudio en ratas, lo extrapola a mujeres en fase folicular. El Parasimpático aumenta y el Simpático disminuye en la Fase Folicular
Wilczak A <i>et al.</i> (2013)(76)	No hay diferencias en HRV entre mujeres jóvenes y sanas que toman anticonceptivos.
Virtanen I <i>et al.</i> (2008)(73)	Disminución de la APEn y Sd2 en mujeres postmenopáusicas con tratamiento hormonal sustitutivo.
Tanu A y Jyotsna S (2012)(74)	Aumento del simpático en las mujeres postmenopáusicas y esto lo relacionan con la edad y no con los niveles estrogénicos, ni al porcentaje de masa grasa.

Valores de la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca en Mujeres y su relación con el Ciclo Menstrual

Vijayalakshmi I <i>et al.</i> (2014)(75)	La edad y la disminución de las estrógenos están asociados a un aumento del parasimpático en las mujeres postmenopáusicas.
Brockbank CL <i>et al.</i> (2000)(71)	Hay disminución de la HRV, asociado a un incremento de la HR en menopáusicas.
Neufeld IW <i>et al.</i> (2015)(72)	No encontraron una relación clínicamente importante entre el control cardiovascular autonómico y la menopausia en la mujer.
Fagard RH (2001)(47)	La edad y el género influyen significativamente e FC y en HRV. La modulación parasimpática es mayor en mujeres que en hombres jóvenes, pero no es así tras la menopausia. El IMC, el tabaco, el alcohol y la actividad física deben tenerse en cuenta.
Albinet CT <i>et al.</i> (2010)(77)	Importancia de la edad y el ejercicio físico como factores a tener en cuenta al estudiar HRV
Sato K <i>et al.</i> (2011)(78)	El ejercicio mejora la actividad nerviosa simpática y los niveles hormonales se recuperan en mujeres premenopáusicas
Henje Blom E <i>et al.</i> (2009)(79)	Relaciona actividad física y HRV, pero no el sueño, alimentación, tabaquismo o factores de riesgo cardiovascular en adolescentes.
Mourot L <i>et al.</i> (2004)(80)	Influye el entrenamiento aeróbico en la regulación simpaticovagal.
Nakamura M <i>et al.</i> (2013)(81)	El ejercicio aeróbico regular acelera la reactivación cardiovagal postejercicio en la fase folicular en mujeres jóvenes.
Cankar K <i>et al.</i> (2010)(82)	La hipertensión influye en HRV
Schmindt Je y Carlson CR (2009)(83)	El dolor influye en los parámetros de HRV.
Tousignant-Laflamme Y y Marchand S (2009)(84)	Las hormonas sexuales tienen una mínima influencia en la reactividad autonómica, en relación con el dolor menstrual en mujeres jóvenes.
Veldhuijzen van Zanten JJ <i>et al.</i> (2009)(85)	Las variaciones en reacción al estrés mental no pueden explicar la relación de las variaciones en el riesgo para el infarto de miocardio a través del ciclo menstrual.
Liu Q <i>et al.</i> (2013)(86)	Durante la menstruación, hay variaciones conscientes en el comportamiento femenino y psicológicos cuando se presenta un estresante cognitivo.
Lantto H <i>et al.</i> (2011)(87)	Los estrógenos orales pueden tener un efecto adverso en la HRV en las mujeres.
Wright CL y Aickin M (2011) (88)	La acupuntura puede influir sobre HRV
Kim E <i>et al.</i> (2011)(89)	La acupuntura incrementa el Parasimpático
Allen AR <i>et al.</i> (2014)(90)	El control autonómicos de HRV es alterado por una dieta con sodio
Vallejo M <i>et al.</i> (2005)(91)	Los factores que influyen en HRV son la edad, IMC y el ciclo menstrual.

Tabla 5. En la tabla se muestra un resumen de los diferentes autores que aparecen en el estado actual del tema.

En resumen, dado que actualmente no existe un consenso sobre el tema, por la heterogeneidad de los estudios, por la escasez de los mismos, por la diferencia en los resultados obtenidos, y por la gran cantidad de factores que podrían condicionar a las variables de la VFC, se ha propuesto realizar una investigación para conocer si existen modificaciones del equilibrio SNA en las diferentes fases del ciclo menstrual, que puedan inducir cambios en las variables de la VFC medidas en reposo, para que esto sirva de punto de partida para futuros estudios en mujeres que hasta la fecha son muy limitados.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS

Las modificaciones del equilibrio autónomo (simpático-parasimpático) que pudieran existir en las diferentes fases del ciclo menstrual, deben inducir cambios en las variables de la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca medidas en reposo.

OBJETIVO GENERAL

Determinar si existen cambios en las mediciones de HRV en función de la fase del ciclo menstrual.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Comprobar si en un mismo ciclo hay diferencias en la HRV entre las 4 semanas del mismo.
2. Comparar el comportamiento de la HRV en las cuatro semanas en diferentes situaciones: mujeres eumenorreicas jóvenes, mujeres eumenorreicas premenopáusicas y mujeres postmenopáusicas.
3. Comprobar la reproductibilidad de las mediciones comparando dos ciclos menstruales en cada sujeto.
4. Determinar si existe una fase del ciclo en la que la estabilidad de la HRV permita realizar registros con menos interferencias.
5. Valorar a través de la Entropía Muestral si existen cambios en la complejidad de la señal en las diferentes fases del ciclo, entre distintos ciclos y en los diferentes grupos.

METODOLOGÍA

1. SUJETOS

En el presente estudio han intervenido 23 mujeres, que han sido divididas en tres grupos:

El primer grupo formado por 11 mujeres eumenorreicas con edades comprendidas entre 18 y 35 años; el segundo grupo formado por 7 mujeres eumenorreicas pre-menopausicas (sin síntomas de sospecha de comenzar con la menopausia) con edades comprendidas entre 35 y 50 años; y un tercer grupo formado por 5 mujeres menopáusicas (al menos dos años sin menstruación) con edades comprendidas entre 50 y 55 años.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Esos criterios fueron:

1.- La edad: Pertenecer al rango de edad correspondiente a cada grupo.

2.- Historia menstrual: Deben ser o haber sido eumenorreicas, con un ciclo de 28 ± 1 día. No estar embarazadas, ni haberlo estado en los 6 meses anteriores. No padecer Síndrome Premenstrual, no padecer sus síntomas, y no estar diagnosticada de Síndrome de Ovario Poliquístico o cualquier otra enfermedad que provoque alteraciones menstruales. No usar tratamiento anticonceptivos hormonales por vía oral, DIU, subcutáneo, o cualquier otro método hormonal, así como tampoco usar tratamiento hormonal sustitutivo y deben haber pasado al menos 6 meses desde la última vez que lo utilizaron. Tampoco tener alteraciones menstruales, que indiquen un posible

establecimiento de la menopausia en un corto-medio periodo de tiempo. Y para formar parte del tercer grupo tener una menopausia establecida de al menos 2 años y que esta no haya sido inducida por fármacos, cirugía o enfermedad. Por tanto quedarían excluidas aquellas mujeres que hayan tenido una Histerectomía o cualquier operación ginecológica que pueda afectar al desarrollo natural del ciclo menstrual.

3.- Quedaron excluidas las mujeres con patología cardiovascular de base. La tensión arterial (TA) debe estar siempre dentro de la normalidad. No podrán tomar tratamiento farmacológico para control de la tensión arterial, diuréticos para la volemia, antiarrítmicos, o cualquier otro fármaco que tenga acción directa o indirecta sobre la función cardiológica y/o vascular.

4.- Quedaron excluidas las mujeres con patología psiquiátrica y todas las que tomen algún fármaco que tenga efectos directos o indirectos sobre el Sistema Nervioso Autónomo (SNA) o Vegetativo, como por ejemplo ansiolíticos, antidepresivos, neurolépticos...

5.- Tener unos hábitos de vida saludable. Dieta equilibrada. No ser obesa (se excluyeron aquellas mujeres con un IMC $>30 \text{ Kg/m}^2$). No ingerir de forma habitual bebidas excitantes, que contengan cafeína o teína o cualquier otro tipo de excitantes. No ingerir de forma habitual bebidas que depriman el Sistema Nervioso Central como el alcohol. En las 2 horas previas a las mediciones, no se permitió la ingesta de este tipo de bebidas, ni de comida. Realizar actividad física al menos 3 a 5 horas a la semana. No tener hábitos tóxicos como el consumo de tabaco o cualquier otra droga.

Una vez se establecieron los criterios de inclusión y exclusión se creó un documento de historial médico (Anexo I), a rellenar por el sujeto previo a su selección, para recabar la información precisa para ver si cumple los criterios.

Una vez rellenaron este documento, se realizó una entrevista personal, en la que cada sujeto era informado del contenido del estudio, tras lo cual firmo su consentimiento para participar en él.

A continuación se realizó una exploración clínica, que incluyó auscultación cardiopulmonar, control de tensión arterial, peso y talla.

2. MATERIAL

Dos dispositivos Firstbeat Bodyguard 1 (Figura 12), de Firstbeat Technologies Oy, Jyväskylä (Finlandia), para la recogida de la señal de intervalos RR, con una frecuencia de 1000 Hz.

Electrodos adhesivos desechables (Figura 13), compatibles con Firstbeat Bodyguard 1.



Figura 12. En la figura se muestra el dispositivo Firstbeat Bodyguard 1, de Firstbeat Technologies Oy, de Jyväskylä (Finland)



Figura 13. En la figura se muestra un ejemplo de Electroodos de ECG desechables, compatibles con Firstbeat Bodyguard

Una habitación tranquila, sin ruidos externos, a media luz, con buena ventilación, temperatura constante y con una camilla, para colocar a las sujetos en decúbito supino.

Cuestionario de estado de ánimo (anexo II) tomado de Steiner (92).

Programa Kubios HRV versión 2.1 University of Eastern Finland, Kuopio (Finlandia).

Programa SPSS Statistics versión 15.0 de IBM Corporation, New York (USA).

3. PROCEDIMIENTO

Las sujetos asignadas al grupo primero o segundo debían contactar el primer día de la menstruación para que comenzaran las mediciones ese mismo día (en las primeras 24 horas), y las demás mediciones se establecerían una vez a la semana y sobre la misma hora. Esto se llevó a cabo con cada ciclo menstrual y de forma independiente del primero con el segundo. En contrapartida, si las sujetos pertenecían al tercer grupo se estableció un día y una hora para realizar la medición semanalmente y durante las ocho semanas. Se realizaron un total de 8 mediciones en cada sujeto, de esas 8 se hicieron 4 grabaciones en el primer ciclo y otras 4 en el segundo ciclo, una por semana que coincidieron con el día 1, 8, 15 y el 22 del ciclo menstrual, para hacer registros durante la menstruación (día 1), en la fase folicular (día 8), en la ovulación (día 15) y en la fase lútea (día 22).

Se citó a la sujeto en el ambiente tranquilo que se escogió para llevar a cabo las mediciones, y lo primero que se hizo fue pasarle el cuestionario de estado del ánimo, se le tomó la tensión arterial y se preparó poniéndole el dispositivo de registro First Beat, se colocó en posición decúbito supino en la camilla, y cuando se encontró en una situación cómoda y relajada, se comenzó la grabación durante 30 minutos. Cuando finalizaba la sesión de grabación, se acordaba una nueva cita para la siguiente sesión. Este procedimiento se repitió en cada una de las 8 sesiones.

4. MEDICIONES

Una vez finalizadas las grabaciones, se descargaron al ordenador para ser analizadas con el programa KUBIOS. En primer lugar se eliminó de manera manual cualquier artefacto que pudiera aparecer. Se seleccionaron los últimos 20 minutos de la grabación. Esto se llevó a cabo siguiendo las recomendaciones de la Task Force of the European Society of Cardiology (a partir de ahora Task Force) (14). De cada medición se analizaron variables del dominio de tiempo (Mean RR, SDNN, rMSSD y pNN50), del dominio de frecuencia (LF, HF) y no lineales a partir del gráfico de dispersión de Poincaré (SD_1 y SD_2), y la Entropía Muestral (SampEn).

5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En primer lugar se realizó un análisis descriptivo para obtener las medias y las desviaciones estándar de cada una de las variables.

En segundo lugar se realizó el contraste de hipótesis. Cuando se comparó el primer ciclo con el segundo en cada grupo se estableció como H_0 que cada una de las variables era igual en los dos ciclos; cuando se compararon las semanas dentro de un mismo ciclo, se estableció como H_0 que las variables no presentaban diferencias entre las semanas; Cuando se comparó el primer ciclo entre los diferentes grupos y se hizo igual con el segundo ciclo, se estableció como H_0 que las variables no presentaban diferencias en el mismo ciclo entre los diferentes grupos y por último cuando se compararon los grupos entre sí, se estableció H_0 : las variables no presentan diferencias entre los grupos.

Para todas las comparaciones se fijó un nivel alfa correspondiente a una $p < 0,05$. Se asumió la aleatoriedad y la normalidad de las distribuciones. Cuando se compararon dos distribuciones, sin conocer la desviación típica de la población y con N menor que 30, se usó la t-Student para muestras pareadas. Cuando se compararon más de dos distribuciones independientes, se utilizó el Test de Levene, para comprobar la homogeneidad de varianzas y al ser distintas, se utilizó un ANOVA y como prueba Post-Hoc, el Test de Games-Howell.

RESULTADOS

Se muestran en la tabla 6, los resultados de las medias y desviaciones estándar de cada grupo con respecto a variables de edad, peso, talla e IMC.

GRUPO 1		EDAD	PESO	TALLA	IMC
	MEDIA	21,27	60,03	1,62	22,84
	DS	4,08	6,12	0,04	2,11
GRUPO 2					
	MEDIA	42,43	62,34	1,63	23,39
	DS	4,50	4,83	0,03	1,03
GRUPO 3					
	MEDIA	53,60	66,66	1,59	26,28
	DS	0,55	11,83	0,05	3,49

Tabla 6. En la tabla se representan las medias y desviaciones estándar para las variables de edad, peso, talla e IMC para cada grupo.

Se muestran en la tabla 7, los resultados de las medias y desviaciones estándar de cada ciclo y su significación estadística al comparar el primer ciclo con el segundo ciclo menstrual en cada grupo. Las figuras 14 y 15 ilustran estos cambios. En el grupo 1 resultan significativos los cambios en HR, rMSSD, pNN50, HF, SD1, y los cuestionarios. En los grupos 2 y 3 no hay diferencia alguna entre los dos ciclos.

Se muestran en las tablas 8, 9 y 10 los resultados de las medias y desviaciones estándar de cada semana en el primer ciclo menstrual y en el segundo ciclo en cada grupo. No hay diferencias significativas entre las distintas semanas en ninguno de los dos ciclos y en ninguna de las variables, en ninguno de los grupos, aunque los datos del cuestionario están en el límite de la significación al comparar la semana 1 con la 3 en el primer ciclo, en grupo 1 ($p=0,05$).

Al no existir diferencias en las medidas semanales, se realiza la media de las cuatro semanas como representativas del ciclo para cada variable. Se muestran en la tabla 11, los resultados de las medias y desviaciones estándar de cada ciclo, y se compara el primer ciclo en cada grupo y el segundo ciclo en cada grupo. En las figuras 16, 17, 18 y 19 se recogen las variables y se muestra su significación estadística. En el primer ciclo menstrual, se encuentran diferencias significativas entre los 3 grupos en las variables SDNN, rMSSD, pNN50, HF, SD1 y SD2. No se encuentran diferencias estadísticamente significativas en Mean RR y los cuestionarios, entre los grupos. En LF no hay diferencias entre el grupo 1 y el grupo 2, al igual que en SampEn, pero sí existen cuando comparamos el primer grupo con el tercero y el segundo con el tercero. En HR no hay diferencias significativas, salvo cuando comparamos primer grupo con el tercero. En el segundo ciclo menstrual no se encuentran diferencias significativas en Mean RR, HR y los cuestionarios. Tampoco hay diferencias en SDNN y SD2 entre los grupos 2 y 3 y en LF y SampEn entre los grupos 1 y 2, aunque sí presentan diferencias en la comparación de los demás grupos. En las demás variables rMSSD, pNN50, HF y SD1 hay diferencias significativas entre todos los grupos.

Se muestra en la tabla 12, los resultados de las medias y desviaciones estándar del total de registros en cada grupo, y se compara entre ellos. En la figura 20 y 21 se recogen las variables y su significación estadística. Se obtienen diferencias estadísticamente significativas en todos los grupos en las variables SDNN, rMSSD, pNN50, LF, HF, SD1, SD2. No hay diferencias entre los grupos en Mean RR, HR y los cuestionarios. SampEn, no presenta diferencias entre el grupo 1 y 2, pero si entre el primer grupo y el tercero y el segundo con el tercero.

Valores de la Variabilidad de la Frecuencia Cardiaca en Mujeres y su relación con el Ciclo Menstrual

GRUPO 1		MEAN RR (ms)	SDNN	HR (1/min)	RMSSD	pNN50	LF (ms ²)	HF (ms ²)	SD1	SD2	SampEn	CUESTIONARIO
CICLO 1	Mean	945,79	77,14	63,17	58,24	36,32	1110,39	1232,96	41,20	100,30	1,59	7,53
	SD	178,25	31,36	8,41	17,84	16,42	739,00	728,95	12,62	44,24	0,31	4,09
CICLO 2	Mean	878,18	73,26	70,44	48,20	26,45	1577,70	907,01	34,10	97,49	1,52	9,50
	SD	143,74	27,89	10,08	17,28	14,19	1312,73	569,94	12,22	38,42	0,25	6,30
P		0,096	0,147	0,001	0,002	0,003	0,083	0,008	0,002	0,234	0,255	0,030
GRUPO 2												
CICLO 1	Mean	918,37	54,26	66,62	37,55	17,79	836,53	562,62	26,56	71,50	1,52	8,29
	SD	117,64	12,09	8,53	15,10	17,42	462,37	399,75	10,68	15,81	0,20	7,99
CICLO 2	Mean	911,24	56,78	66,41	38,25	18,69	986,78	561,15	27,06	75,14	1,52	9,12
	SD	126,84	15,30	9,35	16,32	17,32	666,99	413,23	11,54	20,11	0,23	8,43
P		0,264	0,211	0,228	0,331	0,253	0,059	0,198	0,331	0,160	0,216	0,445
GRUPO 3												
CICLO 1	Mean	874,06	43,43	70,77	20,39	3,60	426,96	159,64	15,08	59,42	1,32	5,55
	SD	158,64	10,36	11,43	8,67	4,81	286,60	107,42	5,32	14,14	0,23	7,37
CICLO 2	Mean	899,35	47,76	69,33	25,61	5,01	394,07	215,22	18,12	64,77	1,29	9,58
	SD	171,04	9,73	13,95	7,44	3,82	233,58	137,39	5,27	14,24	0,19	8,74
P		0,44	0,40	0,45	0,19	0,37	0,05	0,48	0,35	0,43	0,14	0,37

Tabla 7. En la tabla se representan los valores de medias y desviaciones estándar para cada grupo, en el primer ciclo menstrual y en el segundo ciclo y su comparativa estadística a través de la T-Student, para muestras pareadas. Se muestra el valor de p para cada una de las variables (Mean RR, SDNN, HR (1/min), RMSSD, pNN50, LF (ms²), HF (ms²), SD1, SD2, SampEn y el cuestionario). Se considera una diferencia significativa para $p < 0,05$.

Valores de la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca en Mujeres y su relación con el Ciclo Menstrual

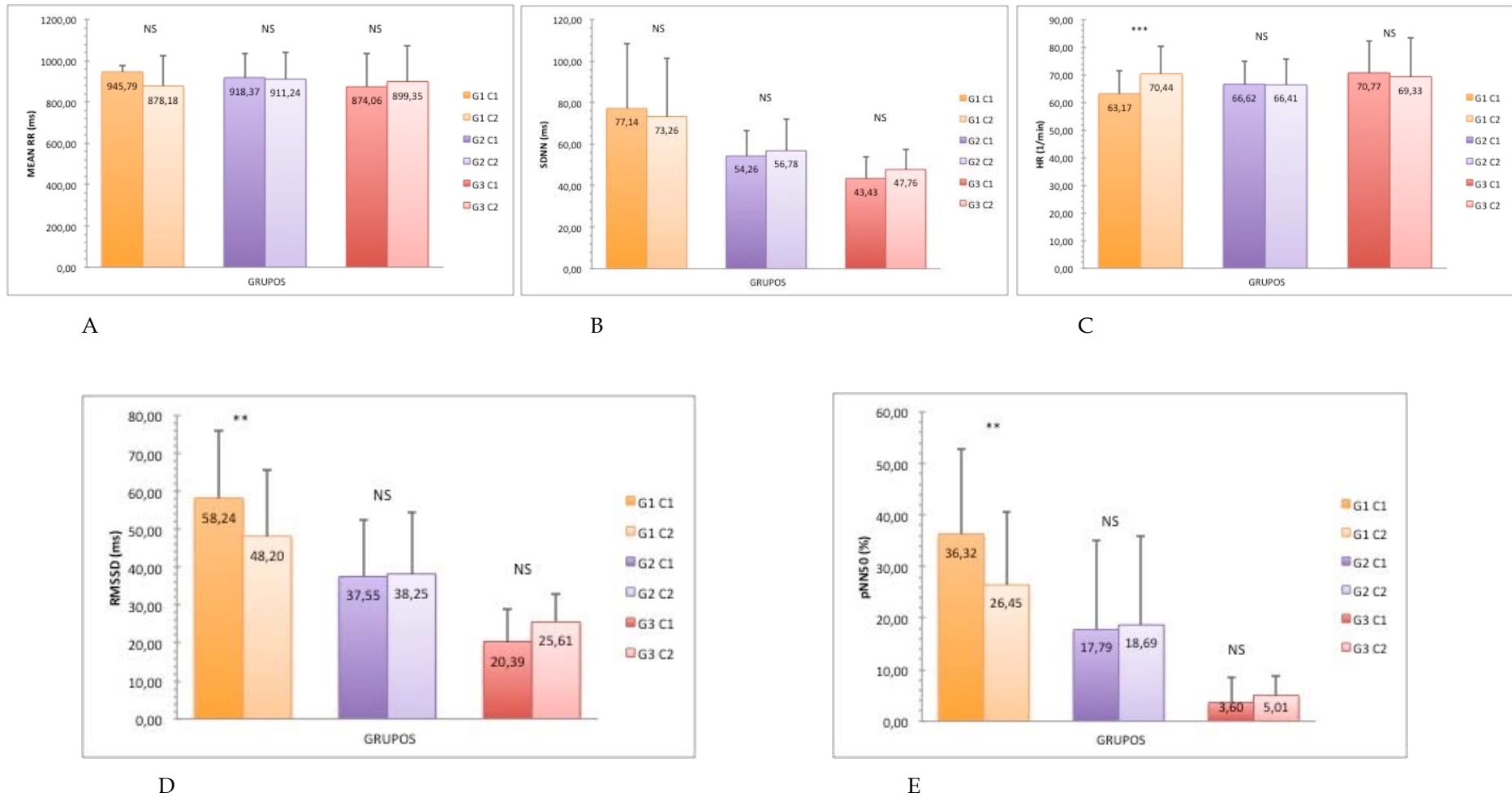


Figura 14. En la figura se muestra una representación gráfica de los valores que se han obtenido al comparar el primer ciclo menstrual con el segundo ciclo en cada grupo. NS no existe significación estadística; (*) $p < 0,05$; (**) $p < 0,01$; (***) $p < 0,001$. A) Mean RR; B) SDNN; C) HR; D) rMSSD; E) pNN50.

Valores de la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca en Mujeres y su relación con el Ciclo Menstrual

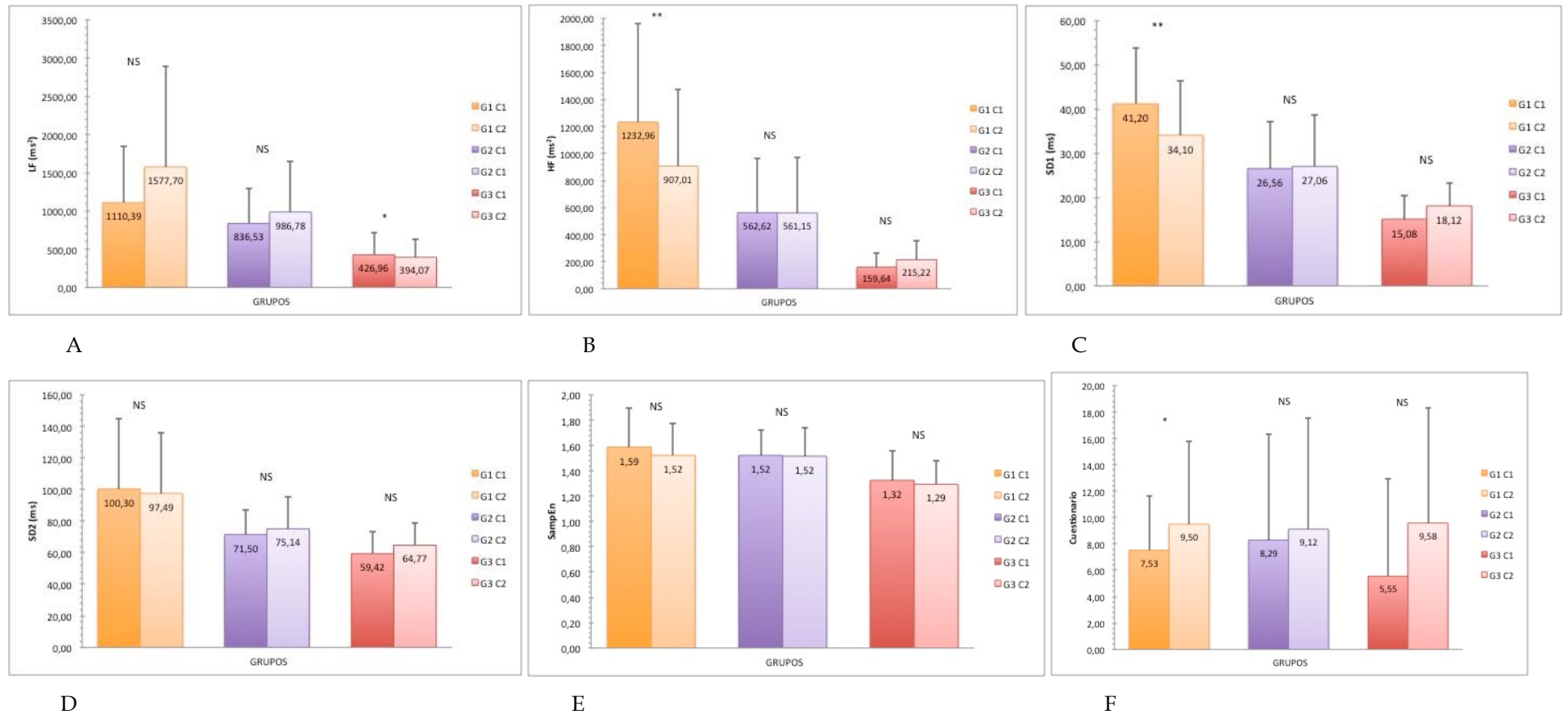


Figura 15 En la figura se muestra una representación gráfica de los valores que se han obtenido al comparar el primer ciclo menstrual con el segundo ciclo en cada grupo. NS no existe significación estadística; (*) $p < 0,05$; (**) $p < 0,01$; (***) $p < 0,001$. A) LF; B) HF; C) SD1; D) SD2; E) SampEn; F) Cuestionario.

Valores de la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca en Mujeres y su relación con el Ciclo Menstrual

GRUPO 1			MEAN RR (ms)	SDNN	HR (1/min)	RMSSD	pNN50	LF (ms ²)	HF (ms ²)	SD1	SD2	SampEn	CUESTIONARIO
CICLO 1	SEMANA 1	Mean	957,33	66,93	63,93	60,90	39,45	870,04	1218,06	43,08	83,71	1,69	10,11
		SD	131,22	15,11	7,75	16,74	13,47	307,41	548,48	11,84	20,48	0,24	4,40
	SEMANA 2	Mean	892,61	79,37	61,13	64,23	41,66	1369,11	1551,79	45,44	102,23	1,65	6,22
		SD	259,76	27,92	7,76	21,04	18,96	1015,16	1009,19	14,89	37,90	0,27	3,23
	SEMANA 3	Mean	964,61	69,76	64,49	50,91	30,75	1023,54	921,35	36,02	91,68	1,49	4,78
		SD	183,32	14,05	11,62	13,96	15,95	653,39	319,71	9,88	18,17	0,28	3,35
	SEMANA 4	Mean	975,14	96,91	63,09	56,55	32,57	1233,67	1242,84	40,01	130,24	1,50	9,43
		SD	105,10	55,70	6,26	19,48	17,39	901,06	853,56	13,78	79,21	0,43	3,05
	SEMANA 1	Mean	895,09	74,04	69,15	52,24	29,94	1373,67	985,23	36,95	97,50	1,60	12,00
		SD	152,45	26,69	10,81	23,20	17,08	817,41	755,25	16,41	35,45	0,24	4,11
	SEMANA 2	Mean	879,40	78,93	69,87	50,77	29,38	1837,59	1012,96	35,92	105,39	1,49	7,60
		SD	111,27	32,74	8,77	13,30	11,35	1924,43	581,81	9,41	46,10	0,27	4,27
CICLO 2	SEMANA 3	Mean	839,53	72,47	72,66	46,53	24,66	1550,39	862,54	32,91	96,78	1,55	7,70
		SD	79,71	22,54	6,92	11,82	9,99	1102,86	426,21	8,36	31,72	0,24	7,56
	SEMANA 4	Mean	904,75	67,17	69,78	43,60	22,10	1500,63	769,18	30,84	89,50	1,46	11,20
		SD	220,48	31,86	14,35	21,54	18,58	1225,40	577,46	15,24	43,24	0,28	7,64

Tabla 8. En la tabla se representan los valores de medias y desviaciones estándar para cada semana en el primer ciclo menstrual y en el segundo ciclo del primer grupo, para cada uno de los parámetros de estudio que son: Mean RR, SDNN, HR (1/min), RMSSD, pNN50, LF (ms²), HF (ms²), SD1, SD2, SampEn y el cuestionario. No hay diferencias significativas entre las cuatro semanas en ninguno de los dos ciclos.

Valores de la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca en Mujeres y su relación con el Ciclo Menstrual

GRUPO 2			MEAN RR (ms)	SDNN	HR (1/min)	RMSSD	pNN50	LF (ms ²)	HF (ms ²)	SD1	SD2	SampEn	CUESTIONARIO
CICLO 1	SEMANA 1	Mean	962,79	58,26	63,57	41,34	22,47	909,84	630,37	29,24	76,57	1,57	9,67
		SD	132,61	17,61	8,82	15,02	18,10	565,91	351,27	10,63	24,22	0,18	10,58
	SEMANA 2	Mean	930,64	49,75	65,46	38,01	18,22	777,49	642,73	26,89	64,63	1,62	5,00
		SD	114,97	14,25	7,57	19,23	20,27	580,58	547,77	13,61	16,62	0,08	6,08
	SEMANA 3	Mean	929,09	56,01	65,29	37,02	16,08	667,60	532,07	26,19	74,10	1,44	9,33
		SD	87,34	6,57	5,73	15,37	19,70	250,57	427,75	10,87	9,45	0,20	6,59
	SEMANA 4	Mean	835,00	53,68	73,48	32,97	13,59	1033,96	405,83	23,32	71,91	1,42	10,00
		SD	127,10	5,44	10,80	11,41	13,17	373,05	188,59	8,07	6,84	0,30	9,51
CICLO 2	SEMANA 1	Mean	930,88	61,96	65,02	39,06	19,21	1210,41	579,56	27,63	83,04	1,55	11,20
		SD	66,70	17,36	4,97	13,19	14,42	588,23	356,08	9,33	23,18	0,17	6,30
	SEMANA 2	Mean	929,79	54,97	66,81	38,63	16,80	1110,62	548,49	27,32	72,43	1,54	6,17
		SD	183,24	26,99	12,46	20,74	17,39	1174,48	461,89	14,68	36,04	0,25	8,28
	SEMANA 3	Mean	881,97	55,35	69,72	33,56	15,00	917,20	464,41	23,74	74,16	1,45	4,33
		SD	135,97	14,75	10,89	18,56	19,23	669,93	429,72	13,13	18,35	0,32	6,02
	SEMANA 4	Mean	904,47	49,82	67,09	30,45	10,10	759,62	330,86	21,54	67,06	1,51	12,40
		SD	86,82	13,93	7,02	10,60	9,82	508,83	201,34	7,50	18,41	0,23	12,80

Tabla 9. En la tabla se representan los valores de medias y desviaciones estándar para cada semana en el primer ciclo menstrual y en el segundo ciclo del segundo grupo, para cada uno de los parámetros de estudio que son: Mean RR, SDNN, HR (1/min), RMSSD, pNN50, LF (ms²), HF (ms²), SD1, SD2, SampEn y el cuestionario. No hay diferencias significativas entre las cuatro semanas en ninguno de los dos ciclos.

Valores de la Variabilidad de la Frecuencia Cardiaca en Mujeres y su relación con el Ciclo Menstrual

GRUPO 3			MEAN RR (ms)	SDNN	HR (1/min)	RMSSD	pNN50	LF (ms ²)	HF (ms ²)	SD1	SD2	SampEn	CUESTIONARIO
CICLO 1	SEMANA 1	Mean	887,18	39,38	69,41	20,62	3,37	429,92	146,24	14,59	53,73	1,33	6,40
		SD	163,28	13,78	11,28	8,84	6,16	431,98	105,04	6,25	18,48	0,10	7,89
	SEMANA 2	Mean	844,48	46,11	72,62	15,73	2,17	489,47	131,87	13,77	63,73	1,33	4,00
		SD	132,14	12,92	10,90	9,93	2,54	307,89	56,65	4,51	17,80	0,17	6,52
	SEMANA 3	Mean	872,11	42,40	70,83	22,06	4,06	330,51	193,93	15,61	57,73	1,42	5,60
		SD	160,84	9,41	12,75	8,01	3,82	200,26	138,21	5,67	12,97	0,34	8,17
	SEMANA 4	Mean	892,47	45,82	70,20	23,14	4,78	457,94	166,51	16,37	62,49	1,22	6,20
		SD	218,64	5,12	14,30	8,72	6,79	225,66	136,91	6,17	6,61	0,29	9,07
CICLO 2	SEMANA 1	Mean	916,78	48,37	67,57	24,16	4,91	426,83	222,27	17,09	65,93	1,34	13,33
		SD	181,83	11,82	14,63	12,21	6,41	344,19	177,95	8,64	16,31	0,26	11,59
	SEMANA 2	Mean	858,79	52,08	71,69	27,23	6,04	442,51	312,49	19,26	70,95	1,38	8,67
		SD	162,69	4,86	12,29	8,17	4,08	276,01	194,61	5,78	6,12	0,19	8,14
	SEMANA 3	Mean	915,68	45,87	68,45	26,01	4,41	318,86	178,99	18,40	61,92	1,18	8,00
		SD	219,43	2,62	17,29	8,50	4,07	96,41	79,49	6,01	4,97	0,23	9,85
	SEMANA 4	Mean	906,14	44,73	69,63	25,04	4,68	388,07	147,12	17,71	60,27	1,27	8,33
		SD	223,22	17,39	19,81	2,97	1,92	287,19	69,10	2,10	26,17	0,07	9,71

Tabla 10. En la tabla se representan los valores de medias y desviaciones estándar para cada semana en el primer ciclo menstrual y en el segundo ciclo del tercer grupo, para cada uno de los parámetros de estudio que son: Mean RR, SDNN, HR (1/min), RMSSD, pNN50, LF (ms²), HF (ms²), SD1, SD2, SampEn y el cuestionario. No hay diferencias significativas entre las cuatro semanas en ninguno de los dos ciclos.

Valores de la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca en Mujeres y su relación con el Ciclo Menstrual

CICLO 1		MEAN RR (ms)	SDNN	HR (1/min)	RMSSD	pNN50	LF (ms ²)	HF (ms ²)	SD1	SD2	SampEn	CUESTIONARIO
GRUPO 1	Mean	945,79	77,14	63,17	58,24	36,32	1110,39	1232,96	41,20	100,30	1,59	7,53
	SD	178,25	31,36	8,41	17,84	16,42	739,00	728,95	12,62	44,24	0,31	4,09
GRUPO 2	Mean	918,37	54,26	66,62	37,55	17,79	836,53	562,62	26,56	71,50	1,52	8,29
	SD	117,64	12,09	8,53	15,10	17,42	462,37	399,75	10,68	15,81	0,20	7,99
GRUPO 3	Mean	874,06	43,43	70,77	20,39	3,60	426,96	159,64	15,08	59,42	1,32	5,55
	SD	158,64	10,36	11,43	8,67	4,81	286,60	107,42	5,32	14,14	0,23	7,37
CICLO 2												
GRUPO 1	Mean	878,18	73,26	70,44	48,20	26,45	1577,70	907,01	34,10	97,49	1,52	9,50
	SD	143,74	27,89	10,08	17,28	14,19	1312,73	569,94	12,22	38,42	0,25	6,30
GRUPO 2	Mean	911,24	56,78	66,41	38,25	18,69	986,78	561,15	27,06	75,14	1,52	9,12
	SD	126,84	15,30	9,35	16,32	17,32	666,99	413,23	11,54	20,11	0,23	8,43
GRUPO 3	Mean	899,35	47,76	69,33	25,61	5,01	394,07	215,22	18,12	64,77	1,29	9,58
	SD	171,04	9,73	13,95	7,44	3,82	233,58	137,39	5,27	14,24	0,19	8,74

Tabla 11. En la tabla se representan los valores de medias y desviaciones estándar el primer ciclo menstrual y el segundo ciclo, en cada grupo para cada uno de los parámetros de estudio, que son: Mean RR, SDNN, HR (1/min), RMSSD, pNN50, LF (ms²), HF (ms²), SD1, SD2, SampEn y el cuestionario.

Valores de la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca en Mujeres y su relación con el Ciclo Menstrual

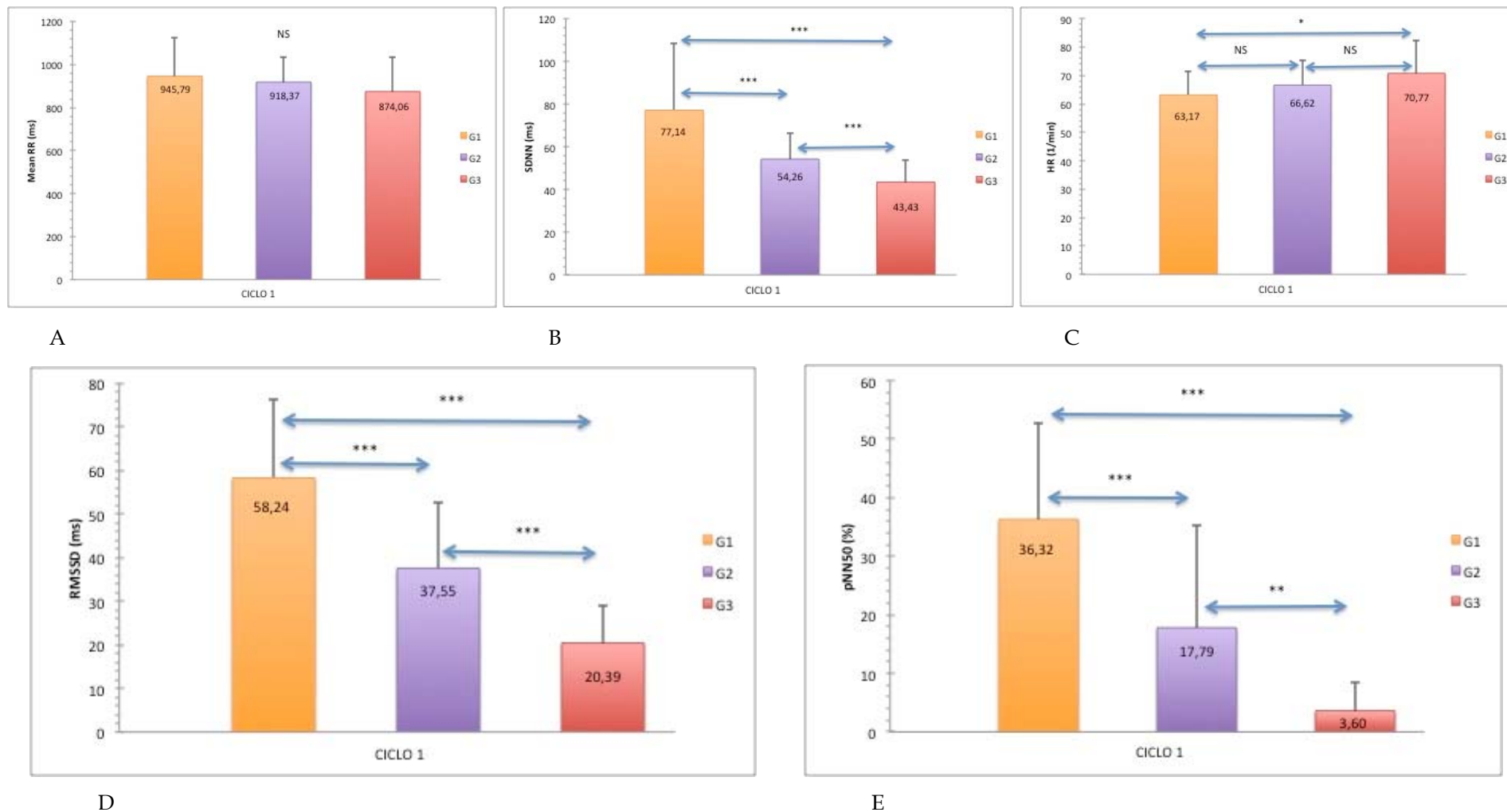


Figura 16. En la figura se muestra una representación gráfica de los valores que se han obtenido al comparar el primer ciclo menstrual en cada grupo. NS no existe significación estadística; (*) p<0,05; (**) p<0,01; (***) p<0,001. A) Mean RR; B) SDNN; C) HR; D) rMSSD; E) pNN50.

Valores de la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca en Mujeres y su relación con el Ciclo Menstrual

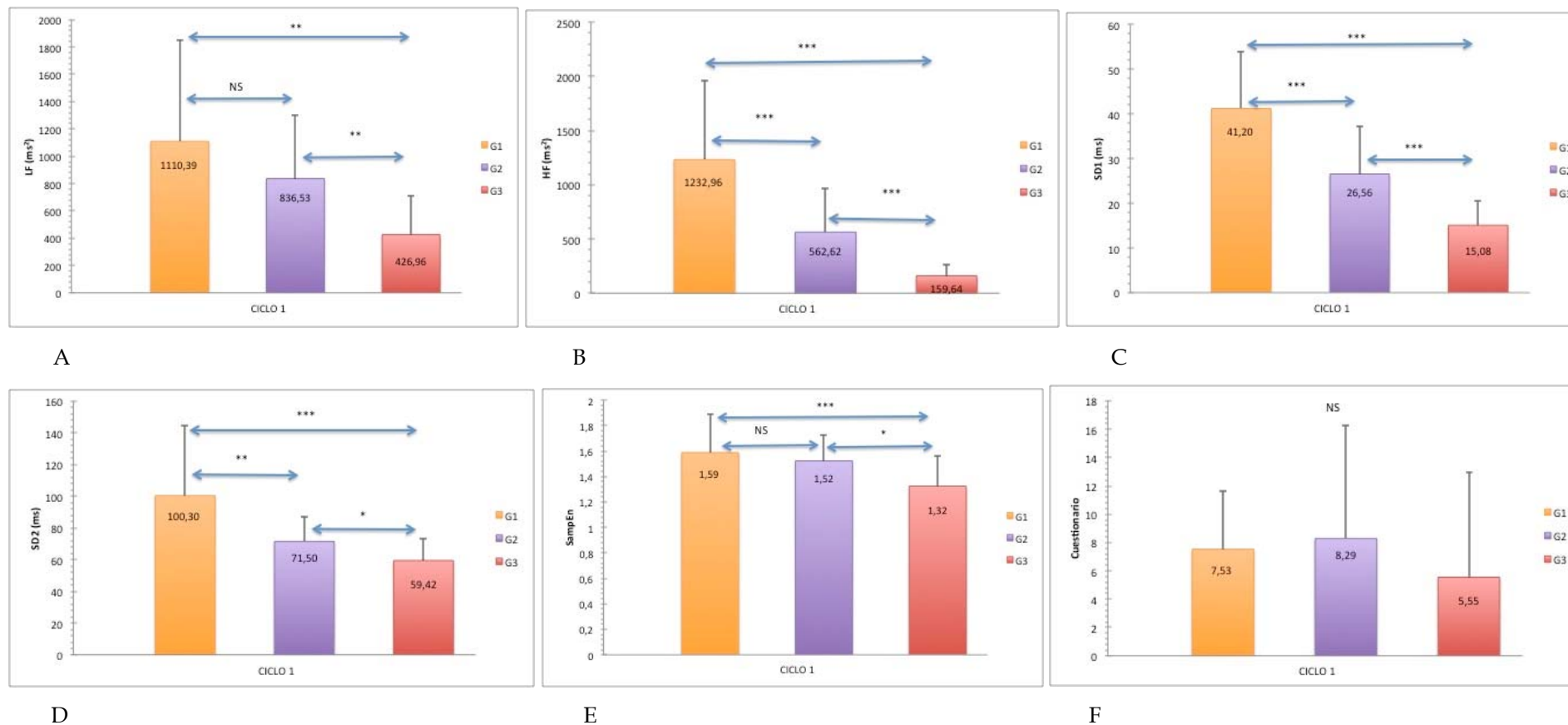


Figura 17. En la figura se muestra una representación gráfica de los valores que se han obtenido al comparar el primer ciclo menstrual en cada grupo. NS no existe significación estadística; (*) $p < 0,05$; (**) $p < 0,01$; (***) $p < 0,001$. A) LF; B) HF; C) SD1; D) SD2; E) SampEn; F) Cuestionario.

Valores de la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca en Mujeres y su relación con el Ciclo Menstrual

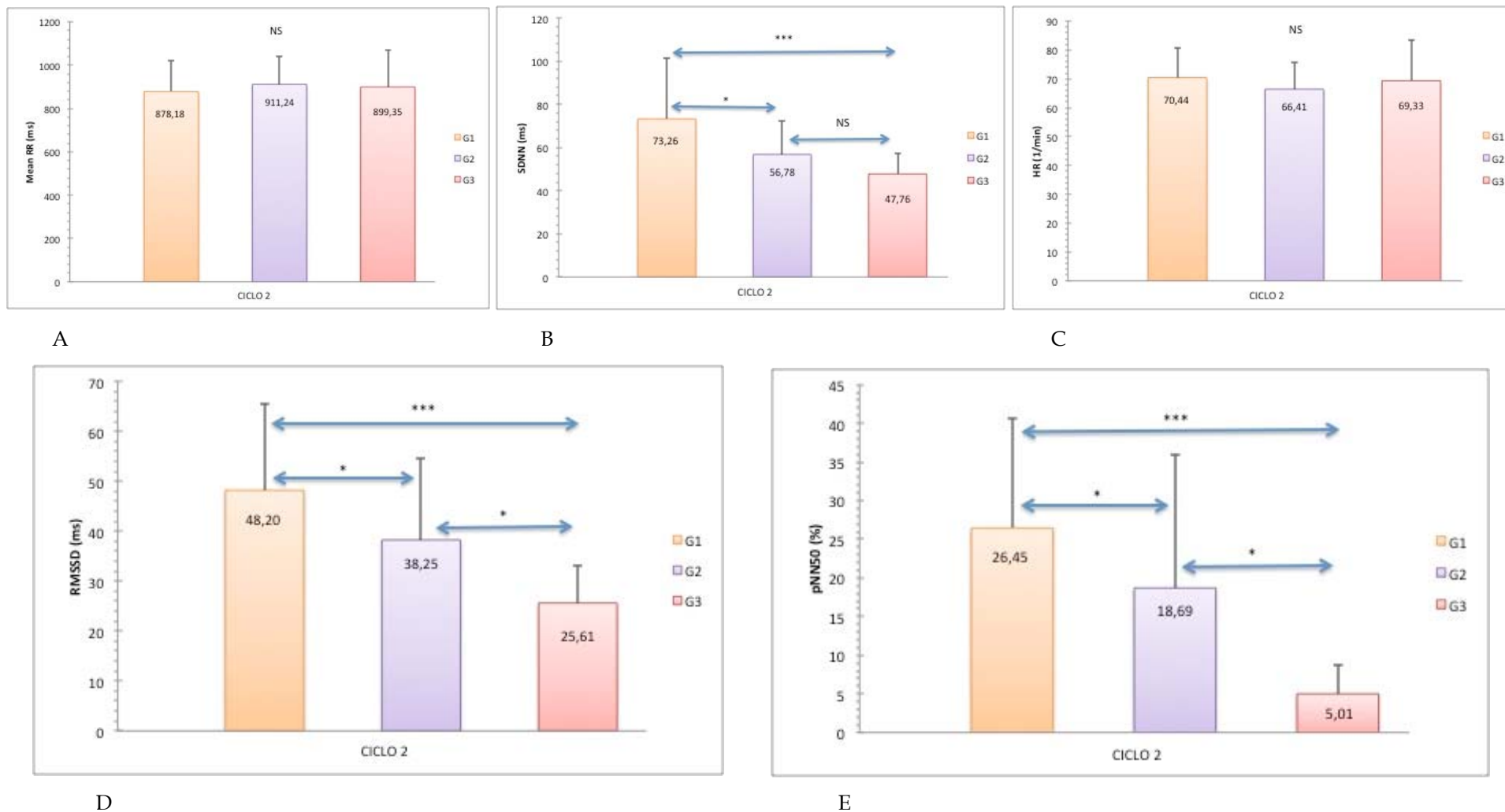


Figura 18. En la figura se muestra una representación gráfica de los valores que se han obtenido al comparar el segundo ciclo menstrual en cada grupo. NS no existe significación estadística; (*) $p < 0,05$; (**) $p < 0,01$; (***) $p < 0,001$. A) Mean RR; B) SDNN; C) HR; D) rMSSD; E) pNN50.

Valores de la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca en Mujeres y su relación con el Ciclo Menstrual

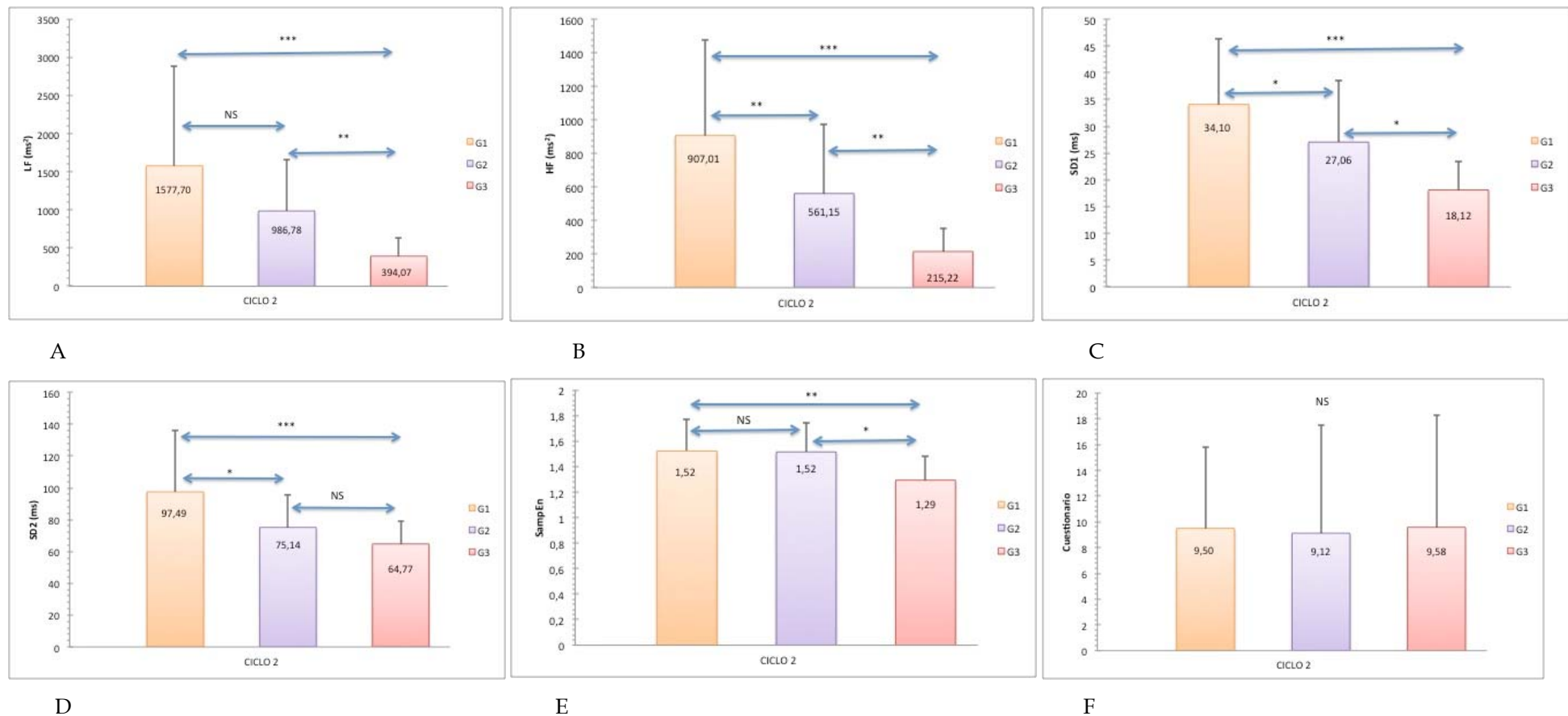


Figura 19. En la figura se muestra una representación gráfica de los valores que se han obtenido al comparar el segundo ciclo menstrual en cada grupo. NS no existe significación estadística; (*) $p < 0,05$; (**) $p < 0,01$; (***) $p < 0,001$. A) LF; B) HF; C) SD1; D) SD2; E) SampEn; F) Cuestionario.

Valores de la Variabilidad de la Frecuencia Cardiaca en Mujeres y su relación con el Ciclo Menstrual

GRUPO 1		MEAN RR (ms)	SDNN	HR (1/min)	RMSSD	pNN50	LF (ms ²)	HF (ms ²)	SD1	SD2	SampEn	CUESTIONARIO
	Mean	910,56	75,12	66,96	53,01	31,18	1360,98	1063,10	37,50	98,84	1,55	8,57
	SD	163,59	29,45	9,95	18,14	15,98	1102,90	666,67	12,84	41,03	0,28	5,43
GRUPO 2												
	Mean	914,96	54,85	66,92	36,56	16,61	915,08	524,62	25,86	72,74	1,52	8,26
	SD	118,93	15,25	8,70	15,34	16,23	622,04	382,89	10,85	20,10	0,22	8,24
GRUPO 3												
	Mean	883,54	45,05	70,23	22,35	4,12	414,63	180,48	16,22	61,43	1,31	7,06
	SD	161,12	10,19	12,23	8,51	4,45	264,51	120,49	5,42	14,19	0,21	8,02

Tabla 12. En la tabla se representan los valores de medias y desviaciones estándar de cada grupo, para cada uno de los parámetros de estudio que son: Mean RR, SDNN, HR (1/min), RMSSD, pNN50, LF (ms²), HF (ms²), SD1, SD2, SampEn y el cuestionario.

Valores de la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca en Mujeres y su relación con el Ciclo Menstrual

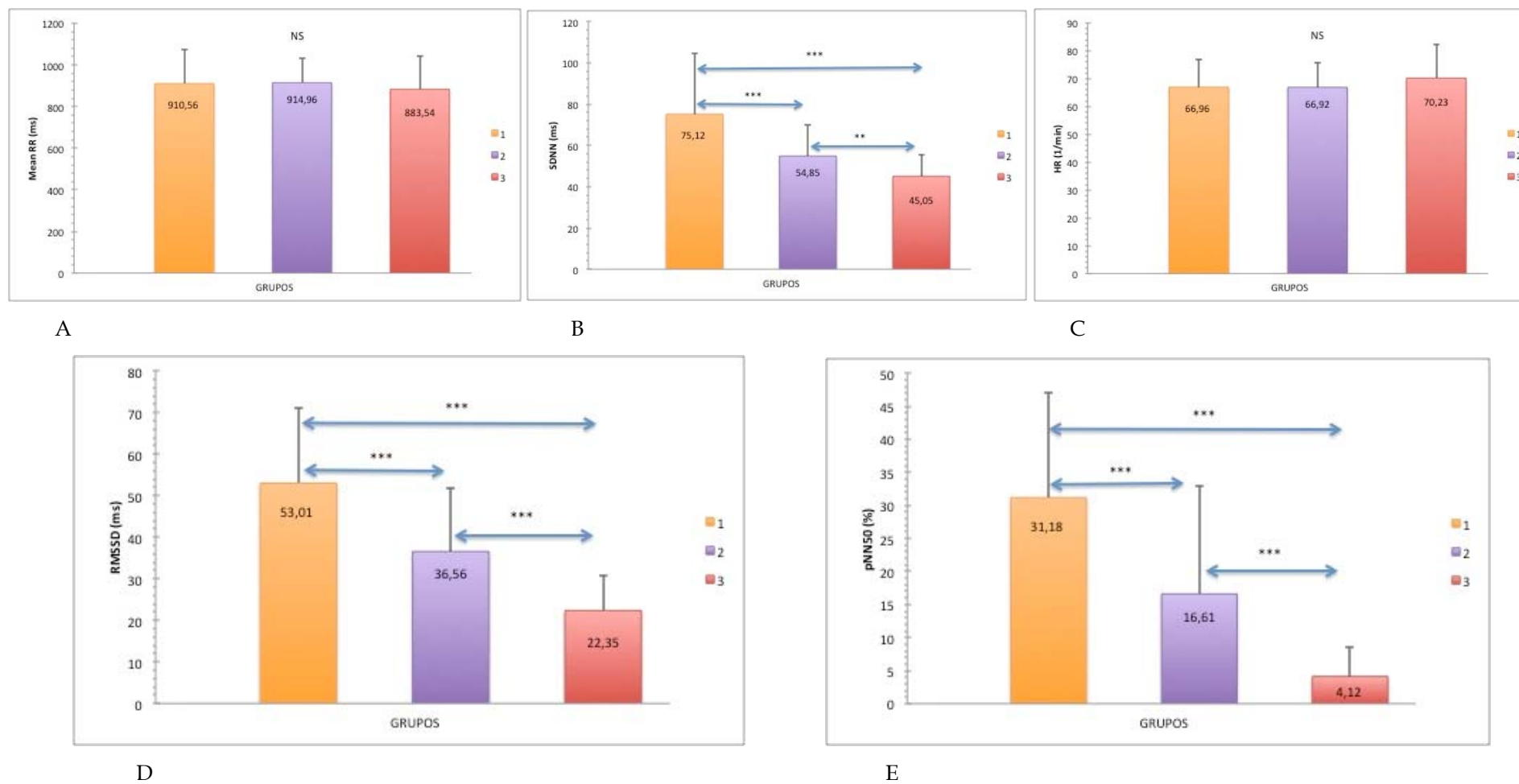


Figura 20. En la figura se muestra una representación gráfica de los valores que se han obtenido al comparar los grupos. NS no existe significación estadística; (*) $p < 0,05$; (**) $p < 0,01$; (***) $p < 0,001$. A) Mean RR; B) SDNN; C) HR; D) rMSSD; E) pNN50.

Valores de la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca en Mujeres y su relación con el Ciclo Menstrual

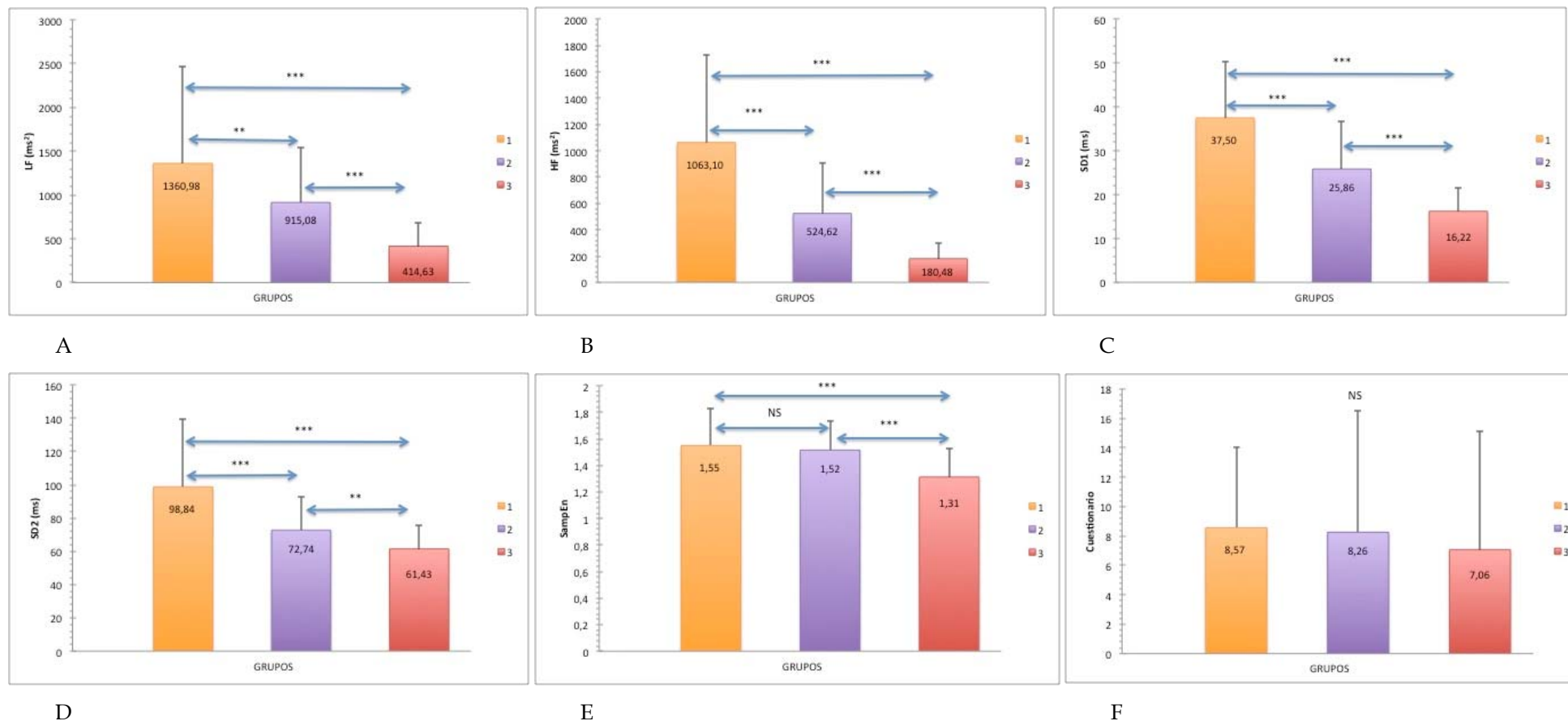


Figura 21. En la figura se muestra una representación gráfica de los valores que se han obtenido al comparar los grupos. NS no existe significación estadística; (*) $p < 0,05$; (**) $p < 0,01$; (***) $p < 0,001$. A) LF; B) HF; C) SD1; D) SD2; E) SampEn; F) Cuestionario.

DISCUSIÓN

En la actualidad no existe una opinión consensuada sobre la influencia del ciclo menstrual y su regulación hormonal en las variables de la variabilidad de la frecuencia cardíaca. Esto es debido a la heterogeneidad de los trabajos existentes, especialmente en lo referente a la dificultad que implican los diseños experimentales para este tipo de estudios.

Así hay autores (51-54) que no encuentran cambios en la VFC durante el ciclo menstrual, mientras que otros encuentran cambios de diferente naturaleza y a veces contradictorios entre si. Hay autores que encuentran aumento del estímulo simpático y disminución del parasimpático durante la fase folicular (61-66) o la fase lútea (46, 51, 52, 55-57, 59, 60). Por otra parte hay algunos trabajos que reportan lo contrario, es decir disminución del simpático y aumento del parasimpático tanto en fase folicular (68, 69), como en fase lútea (70).

La presente investigación aporta un estudio que está formado por tres grupos de mujeres, en el que se comparan eumenorreicas (jóvenes y premenopausicas) con postmenopáusicas, en las variables de dominio tiempo (Mean RR, SDNN, rMSSD, pNN50), de dominio de frecuencia (LF, HF) y no lineales (SD2, SD1, SampEn) de la VFC.

1.- COMPARACIÓN DEL PRIMER CICLO CON EL SEGUNDO EN CADA GRUPO

En el primer grupo formado por mujeres jóvenes eumenorreicas. Los valores del primer y segundo ciclo (tabla 7), se encuentran todos dentro del rango de normalidad, salvo SDNN que presenta un valor en riesgo moderado según criterio de la Task Force (14). Demostrando una leve elevación del SNS en reposo.

En el segundo grupo formado por mujeres eumenorreicas premenopáusicas, los valores del primer y segundo ciclo se encuentran todos dentro del rango de normalidad, salvo SDNN que presenta un valor al límite para alcanzar un riesgo alto según criterio de Task Force (14), hallándose una elevación del SNS en reposo.

En el tercer grupo formado por mujeres postmenopáusicas. Los valores del primer y segundo ciclo de SDNN, rMSSD, pNN50, SD1, SD2 se encuentran por debajo de los rangos de normalidad del estudio de Medina Corrales y Task Force (14, 25), (ver Tabla 1). Estas sujetos presentan una baja variabilidad de la frecuencia cardíaca. Y un desequilibrio simpático-vagal, con un patrón de actividad del SNS elevada y del SNP baja.

Cuando se ha comparado un ciclo con el otro en cada grupo, se ha obtenido que hay diferencias estadísticamente significativas en el grupo 1 (ver tabla 7) en todas las variables excepto en SDNN. No así en el grupo 2 y 3, donde no existen diferencias estadísticamente significativas.

Al ser el grupo 2 (el de mujeres eumenorreicas premenopáusicas), el que no presenta cambios significativos, junto con el grupo 3 (el de las mujeres postmenopáusicas), podemos pensar que los cambios no son debidos a la menstruación (72). Al presentarse cambios significativos en todas las variables del grupo 1 (mujeres jóvenes eumenorreicas), salvo en SDNN y al observar como todas las variables van disminuyendo con el cambio de grupo (del primero, al segundo y del segundo al tercero), se interpreta que esta disminución de la variabilidad viene condicionada por la edad, (47, 77, 91, 93).

Por otra parte, al reducirse los valores de VFC con la edad, es verosímil pensar que a mayor edad, al tener una variabilidad mas reducida, las probabilidades de encontrar valores diferentes en dos registros se reducen mucho. Sin embargo, en mujeres mas jóvenes (con alta VFC) es mas probable encontrar valores diferentes en varios registros.

La SampEn presenta valores normales en todos los grupos.

Otros autores (65, 71, 74) han reportado igualmente descensos de VFC en mujeres menopausicas por aumento de la actividad simpática. En contra de estos datos está el estudio de Vijayalakshmi *et al.* (2014)(75), los cuales hallaron un aumento de la actividad parasimpática en las mujeres postmenopáusicas.

En resumen, los valores de VFC van reduciéndose en los grupos por efecto de la edad, de forma que las diferencias encontradas en el grupo 1 entre los dos ciclos pueden deberse mas al rango mas amplio de normalidad en estas edades mas jóvenes.

2.- COMPARACIÓN POR SEMANAS

Cuando se realizó la comparativa de las semanas en los ciclos menstruales (tablas 8, 9 y 10), los valores de las variables se comportaron como en el punto anterior, observándose una elevación de la actividad del SNS en reposo en los tres grupos más llamativa en los grupos 2 y 3, de forma que el grupo 2 entraría globalmente en la zona de riesgo moderado de Task Force (14), mientras que el grupo 3 estaría en zona de alto riesgo, mostrando un desequilibrio simpáticovagal por aumento de la actividad del SNS.

Por otro lado, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas (ver tablas 8, 9 y 10) al comparar las semanas entre ellas. Lo cual se puede interpretar como que no hay cambios a lo largo del ciclo menstrual y por tanto nos lleva a pensar que el ciclo menstrual no provoca cambios en las variables de VFC.

Estos resultados concuerdan con los estudios de Matsumoto (51, 52), Konishi (53), y Nakagawa (54) en el que las mujeres jóvenes eumenorreicas, no presentaban cambios en el equilibrio simpaticovagal. No así con otros autores como Dimitriev (59), Mckinley (67) o los de Princi (70), que encontraron cambios en la fase folicular (los dos primeros) y en la fase lútea (el tercero). Otros autores (56, 57, 61, 63), encuentran cambios a lo largo del ciclo menstrual, pero no en mujeres eumenorreicas, sino con patología ginecológica como el síndrome premenstrual. Destacar el estudio de Bai (58) en 2009, ya que sus resultados son totalmente contrarios a los nuestros, porque LF (u.n.) y la ratio LF/HF fueron significativamente mayores, mientras que HF (u.n.) fueron significativamente más bajas en la fase lútea que en la fase folicular ($p < 0,05$), (aunque en nuestro estudio no se han utilizado las unidades normalizadas). Pero además, SampEn fue significativamente mayor en la fase folicular en contra posición a la fase lútea ($p < 0,05$).

Los datos del cuestionario de estado anímico no aportan cambios significativos en ninguno de los grupos (esto era esperable, ya que el cuestionario se usó como control para diagnóstico y para excluir a las sujetos no diagnosticadas de Síndrome Premenstrual. Si alguna presentará grandes cambios se debería de haber excluido del estudio ya que no cumpliría los criterios); sin embargo, hay un cambio en el grupo 1 que está en el límite de la significación (tabla 8), cuya posible interpretación es que las mujeres jóvenes sanas y eumenorreicas de manera subjetiva notan cambios que coinciden con la menstruación, y la ovulación principalmente. Lo cual lo recogen algunos autores (53, 64, 86) en sus estudios, sobre el estrés, el comportamiento y la menstruación.

En resumen, no hay cambios estadísticamente significativos en las variables de VFC entre las semanas.

3.- COMPARACIÓN POR SEPARADO DEL PRIMER Y SEGUNDO CICLO ENTRE GRUPOS.

Se observó una bajada de los valores de todas las variables de la VFC, salvo en Mean RR. Se obtuvo una significación estadística en SDNN, rMSSD, pNN50, HF, SD1, SD2, en las cuales aumenta esa diferencia cuando se compara el grupo primero con el tercero. Se piensa que la causa es por la diferencia de edad existente entre los grupos, lo cual está apoyado por estudios como los de Vallejo (91) y el de Albinet (77), que identifican a la edad como factor principal en la influencia sobre las variables de VFC.

En cambio en las variables SampEn y LF, no hay diferencias significativas cuando se compara el grupo 1 con el grupo 2, aunque sí presentan ambos grupos diferencias con el grupo 3. Se recuerda que SampEn no presentaba cambios significativos en las anteriores comparativas, pero sí en la

actual, lo cual nos lleva a pensar que es la única variable que cambia cuando las mujeres entran en la etapa de la menopausia; cierto es, que también es posible que ese cambio este relacionado con el envejecimiento, aunque actualmente no podemos discernirlo.

En la bibliografía existente, no hay estudios sobre entropía muestral que puedan apoyar o refutar nuestros resultados (salvo el de Bai (58), comentado anteriormente, pero que fue llevado a cabo en mujeres jóvenes). Sólo es posible nombrar el estudio de Virtainen (73), en el que estudió la entropía aproximada, que en el presente estudio no se ha contemplado, pero en ambos los valores de entropía obtenidos están en el rango de normalidad. Por el contrario, en nuestro estudio hay una disminución de SampEn entre el grupo de las mujeres premenopáusicas con las postmenopáusicas, y en su estudio no hay cambios entre menopáusicas con tratamiento hormonal y placebo. Lo que nos lleva a pensar que es debido a la edad y no al control hormonal del ciclo menstrual o del tratamiento sustitutivo, pero nuevos estudios son necesarios.

En resumen, hay una disminución de los valores de VFC en cada grupo, que se relaciona con la edad. En cambio la variable SampEn, sólo varía entre el grupo de mujeres premenopáusicas con respecto a las menopáusicas y esto puede ser debido al ciclo menstrual o al envejecimiento.

4.- COMPARACIÓN ENTRE GRUPOS

Se han hecho más evidente los cambios significativos observados con anterioridad, siguiendo sin presentar cambios Mean RR, FC y el cuestionario. Por último destacar que en SampEn vuelve a no encontrarse cambios al compararse el primer grupo con el segundo; pero sí el segundo con el tercero grupo. Y esto, ya no ocurre con la variable LF. Este cambio en la variable SampEn y no en las demás, puede ser debido al comienzo de la menopausia, ya

que encontramos un cambio en la complejidad de la señal cardíaca, pero no en la VFC.

En resumen, todas las variables de VFC muestran una disminución con el cambio de grupo, relacionado con la edad; salvo SampEn que sólo muestra cambio entre el grupo de mujeres premenopáusicas con respecto al de postmenopáusicas, y podría estar relacionado con el ciclo menstrual.

LIMITACIONES

Las limitaciones del presente estudio son, en primer lugar la dificultad para encontrar los sujetos que cumplieran todos los criterios de inclusión y exclusión, por la complejidad/rigidez de las mismas, pero no por un error de formulación, ya que esos criterios eran necesario para evitar sesgos. Esto ha limitado el número de sujetos que conforman cada grupo.

En segundo lugar la falta de bibliografía, por la heterogeneidad de los estudios, en muestra, metodología y variables de VFC. Dificultan el punto de partida del estudio y la posterior comparación de los resultados. Destacar, la falta de estudios no lineales, que ha limitado el poder interpretar los datos que se han obtenido.

CONCLUSIONES

1.- No existen cambios en las mediciones de la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca en función de la fase del ciclo menstrual.

2.- No hay diferencias en la VFC entre las cuatro semanas del mismo ciclo menstrual.

3.- La ausencia de diferencias en la VFC en las cuatro semanas de un ciclo menstrual es igual en mujeres eumenorreicas jóvenes, mujeres eumenorreicas premenopáusicas y mujeres postmenopáusicas.

4.- Se puede afirmar la reproductibilidad de las mediciones en cualquier ciclo menstrual en las mujeres eumenorreicas premenopáusicas y en las mujeres postmenopáusicas, pero no en las mujeres eumenorreicas jóvenes. Se encuentra una reducción global de la VFC en las mujeres en función de la edad.

5.- En cualquier fase del ciclo menstrual es posible realizar registros, ya que no existen cambios en VFC.

6.- La Entropía Muestral presenta una reducción en las mujeres menopáusicas en comparación con los otros dos grupos. Esta reducción no sería atribuible a la edad al no haber diferencias entre los grupos 1 y 2, por lo que podría indicar una pérdida de complejidad relacionada con la aparición de la menopausia.

BIBLIOGRAFIA

1. Sayers BM. Analysis of heart rate variability. *Ergonomics*. 1973;16:17-32.
2. Penaz J, Roukenz J, Van der Waal HJ. Spectral analysis of some spontaneous rhythms in the circulation. 1968; 233-41.
3. Luczak H, Laurant WJ. An analysis of heart rate variability. *Ergonomics*. 1973;16:85-97.
4. Hirsh JA, Bishop B. Respiratory sinus arrhythmia in humans; how breathing pattern modulates heart rate. *Am J Physiol*. 1981;241:H620-9.
5. Hon EH, Lee ST. Electronic evaluations of the fetal heart rate patterns preceding fetal death, further observations. *J Am Coll Cardiol*. 1965;22:948-50.
6. Ewing DJ, Martin CN, Young RJ, Clarke BF. The value of cardiovascular autonomic function test: 10 years experience in diabetes. *Diabetic Care*. 1985;8:491-8.
7. Wolf MM, Varigos GA, Hunt D, Sloman JG. Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction. *Med J Australia*. 1978;2:52-3.
8. Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Barger AC, Cohen RJ. Power spectrum analysis of heart rate fluctuations: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science*. 1981;213:220-2.
9. Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res*. 1986;59:178-93.
10. Pomeranz M, Macaulay RJB, Caudill MA. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am J Physiol*. 1985;248:H151-3.
11. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Moss AJ, and the Multi-center Post-Infarction Research Group. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1987;59:256-62.
12. Malik M, Cripps T, Farrell T, Camm AJ. Heart rate variability in relation to prognosis after myocardial infarction: selection of optimal processing techniques. *Eur Heart J*. 1989;10:1060-74.
13. Bigger JT, Fleiss JL, Steinman RC, Rolnitzky LM, Kleiger RE, Rottman JN. Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation*. 1992;85:164-71.
14. Task Force of the European Society of Cardiology, The North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart Rate Variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *European Heart Journal*. 1996;17:354-81.
15. Polar Electro OY, (Página Principal en Internet). Kempele: Polar Electro OY; c2013. Available from: http://www.polar.com/e_manuals/RS800CX/Polar_RS800CX_user_manual_Espanol/ch11.html.
16. Levy MN, Martin PJ. Neuronal control of the heart. *Handbook of physiology*. 1979;1(2):581-620.
17. Tulppo M. Heart rate dynamics during physical exercise and during pharmacological modulation of autonomic tone. Oulu: Oulu; 1998.
18. Crossman AR, Neary D. Neuroanatomía. Texto y atlas en color.: MASSON; 2007 2007.
19. Hautala A. Effect of physical exercise on autonomic regulation of heart rate. Oulu: Oulu; 2004.

20. Kleiger R, Stein P, Thomas Bigger Jr J. Heart rate variability: Measurement and clinical utility. *A N E*. 2005;10(1):88-101.
21. Pumpura J, Howorka K, Groves D, Chester M, Nolan J. Functional assessment of heart rate variability: physiological basis and practical applications. *International Journal of Cardiology*. 2002;84:1-14.
22. Gall B, Parkhouse W, Goodman D. Heart rate variability of recently concussed athletes at rest and exercise. *Medicine and science in sports and exercise*. 2004;36(8):1269-74.
23. Ewing DJ, Neilson JMM, Travis P. New method for assessing cardiac parasympathetic activity using 24 hour electrocardiograms. *British Heart Journal*. 1984;52:396-402.
24. Malik M, Cripps T, Farrell T, Camm AJ. Long-term spectral analysis of heart rate variability - an algorithm based on segmental frequency distributions of beat-to-beat intervals. *International Journal of Biomedical Computing*. 1989;24:89-110.
25. Medina Corrales M, de la Cruz Torres B, Garrido Esquivel A, Garrido Salazar M, Naranjo Orellana J. Normal values of heart rate variability at rest in a young, healthy and active Mexican population. *Health*. 2012;4(7):377-85.
26. Kay SM, Marple SL. Spectrum analysis: A modern perspective. *Proc IEEE*. 1981;69:1380-419.
27. Lisenby MJ, Richardson PC. The beatquency domain: an unusual application of the fast Fourier transform. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 1977;24:405-8.
28. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation*. 1991;84:1482-92.
29. Korn H, Faure P. Is there chaos in the brain? II. Experimental evidence and related models. *C R Biol*. 2003;326(9):787-840.
30. Kamath MV, Fallen EL, Dixon E, McCartney N, Mishkel G, Reilly JP, Upton ARM. Clinical applications of heart rate variability power spectra. *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*. 1991;13:656-7.
31. Goldberger AL. Is the normal heartbeat chaotic or homeostatic? *NIPS*. 1991;6:87-91.
32. De la Cruz Torres B, López López C, Naranjo Río-Miranda B, Naranjo Orellana J. Caos determinista fisiología humana. *MD*. 2007;7:25-31.
33. Bar-Yam Y. Dynamics of complex systems. Colorado, USA: Westview Press; 1997.
34. Grassberger P. Information and complexity measures in dynamical systems. In: Scheingraber HAAH, editor. *Information Dynamics*. 256. New York, USA: Plenum Press; 1991. p. 15-33.
35. vPredict+ (Página Principal en Internet). España: vPredict+; c2008-2011 [cited 2015 3 Nov]. Available from: http://vpredict.org/formacion/?page_id=157.
36. Costa M, Goldberger AL, Peng C.-K. Multiscale Entropy Analysis of Complex Physiologic Time Series. *Phys Rev Lett*. 2002;89(6):0681021-4.
37. Costa M, Goldberger AL, Peng C.-K. Multiscale entropy analysis of biological signals. *PhysRevE*. 2005;71:0219061-02190618.
38. Pincus S. Approximate entropy as a measure of system complexity. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1991;88:2297-301.

39. Richman JS, Moorman JR. Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2000;278(6):2039-49.
40. Guyton AC, Hall JE. *Tratado de Fisiología Médica*. Madrid (España): McGraw-Hill Interamericana España S.A.U.; 2001.
41. Gartner Leslie P, Hiatt James L. *Texto atlas de histología*. Mexico 2002. 539 p.
42. Donnersberger AB, Lesak AE. *Libro de laboratorio de Anatomía y Fisiología*. Barcelona: Paidotribo; 2002.
43. Botella Llusia J. *El útero: Fisiología y patología*. Madrid: Díaz de Santos, S.A.; 1997.
44. Lombardía Prieto J, Fernández Pérez M. *Ginecología y Obstetricia: manual de consulta Rápida*. Madrid: Editorial Médica Panamericana, S.A.; 2010.
45. Ortego Domínguez M. (Página Principal en Internet). España: Sphinx; C2012 [cited 2015 3 Nov]. Available from: <https://wikibq.us.es/tareasBMS2012/tarea3/mariaod/Estudio/Estudio.html>.
46. Sato N, Miyake S. Cardiovascular reactivity to mental stress: relationship with menstrual cycle and gender. *J Physiol Anthropol Appl Human Sci*. 2004;23(6):215-23.
47. Fagard RH. A population-based study on the determinants of heart rate and heart rate variability in the frequency domain. *Verh K Acad Geneeskd Belg*. 2001;63(1):57-89.
48. Monda M, Messina G, Vicidomini C, Viggiano A, Mangoni C, De Luca B. Activity of autonomic nervous system is related to body weight in pre-menopausal, but not menopausal women. *Nutr Neurosci*. 2006;9(3-4):141-5.
49. Maraes VR. Frecuencia cardíaca y variabilidad: análisis y aplicaciones. *Rev Andal Med Deporte*. 2010;3(1):33-42.
50. Zhu X, Chen W, Nemoto T, Kitamura K, Wei D. Long-term monitoring of heart rate, respiration rhythm, and body movement during sleep based upon a network. *Telemed J E Health*. 2010;16(2):244-53.
51. Matsumoto T, Ushiroyama T, Morimura M, Moritani T, Hayashi T, Suzuki T, Tatsumi N. Autonomic nervous system activity in the late luteal phase of eumenorrheic women with premenstrual symptomatology. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 2006;27(3):131-9.
52. Matsumoto T, Ushiroyama T, Kimura T, Hayashi T, Moritani T. Altered autonomic nervous system activity as a potential etiological factor of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder. *Biopsychosoc Med*. 2007;1:24.
53. Konishi K, Kumashiro M, Izumi H, Higuchi Y. Effects of the menstrual cycle on working memory: comparison of postmenstrual and premenstrual phases. *Ind Health*. 2008;46(3):253-60.
54. Nakagawa M, Ooei T, Takahashi N, Taniguchi Y, Anan F, Yonemochi H, Saikawa T. Influence of menstrual cycle on QT interval dynamics. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2006;29(6):607-13.
55. Baker FC, Colrain IM, Trinder J. Reduced parasympathetic activity during sleep in the symptomatic phase of severe premenstrual syndrome. *J Psychosom Res*. 2008;65(1):13-22. Epub 2008 Jun 4.
56. Yildirim A, Aybar F, Kabakci G, Yarali H, Oto A. Heart rate variability in young women with polycystic ovary syndrome. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2006;11(4):306-12.

57. de Zambotti M, Nicholas CL, Colrain IM, Trinder JA, Baker FC. Autonomic regulation across phases of the menstrual cycle and sleep stages in women with premenstrual syndrome and healthy controls. *Psychoneuroendocrinology*. 2013;38(11):2618-27.
58. Bai X, Li J, Zhou L, Li X. Influence of the menstrual cycle on nonlinear properties of heart rate variability in young women. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2009;297(2):H765-74. Epub 2009 May 22.
59. Dimitriev DA, Saperova EV, Dimitriev AD, Karpenko IuD. (Features of cardiovascular functioning during different phases of menstrual cycle. *Russ Fiziol Zh Im I M Sechenova*. 2007;93(3):300-5.
60. Tenan MS, Marti CN, Griffin L. Changes in resting heart rate variability across the menstrual cycle. *Psychophysiology*. 2014;51(10):996-1004. Epub 18 June 2014.
61. Landén M, Wennerblom B, Tygesen H, Modigh k, Sörvik K, Ysander C, Ekman A, Nissbrandt H, Olsson M, Eriksson E. Heart rate variability in premenstrual dysphoric disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 2004;29(6):733-40.
62. Park MK, Watanuki S. Unpleasantness and physiological responses in using sanitary napkins. *J Physiol Anthropol Appl Human Sci*. 2005;24(1):7-14.
63. Park MK, Watanuki S. Specific physiological responses in women with severe primary dysmenorrhea during the menstrual cycle. *J Physiol Anthropol Appl Human Sci*. 2005;24(6):601-9.
64. Klinkenberg AV, Nater UM, Nierop A, Bratsikas A, Zimmermann R, Ehlert U. Heart rate variability changes in pregnant and non-pregnant women during standardized psychosocial stress. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2009;88(1):77-82.
65. Moodithaya SS, Avadhany S. Comparison of cardiac autonomic activity between pre and post menopausal women using heart rate variability. *Indian J Physiol Pharmacol*. 2009;53(3):227-34.
66. Freedman RR, Kruger ML, Wasson SL. Heart rate variability in menopausal hot flashes during sleep. *Menopause*. 2011;18(8):897-900.
67. McKinley PS, King AR, Shapiro PA, Slavov I, Fang Y, Chen IS, Jamner LD, Sloan RP. The impact of menstrual cycle phase on cardiac autonomic regulation. *Psychophysiology*. 2009;46(4):904-11. Epub 2009 Apr 6.
68. Weissman A, Lowenstein L, Tal J, Ohel G, Calderon I, Lightman A. Modulation of heart rate variability by estrogen in young women undergoing induction of ovulation. *Eur J Appl Physiol*. 2009;105(3):381-6. Epub 2008 Nov 7.
69. Kuo TB, Lai CT, Hsu FC, Tseng YJ, Li JY, Shieh KR, Tsai SC, Yang CC. Cardiac neural regulation oscillates with the estrous cycle in freely moving female rats: the role of endogenous estrogens. *Endocrinology*. 2010;151(6):2613-21. Epub 14 April 2010.
70. Princi T, Parco S, Accardo A, Radillo O, De Seta F, Guaschino S. Parametric evaluation of heart rate variability during the menstrual cycle in young women. *Biomed Sci Instrum*. 2005;41:340-5.
71. Brockbank CL, Chatterjee F, Bruce SA, Woledge RC. Heart rate and its variability change after the menopause. *Exp Physiol*. 2000;85(3):327-30.
72. Neufeld IW, Kiselev AR, Karavaev AS, Prokhorov MD, Gridnev VI, Ponomarenko VI, Bezruchko BP. Autonomic control of cardiovascular system in pre- and postmenopausal women: a cross-sectional study. *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 2015;16:11-20.

73. Virtanen I, Ekholm E, Polo-Kantola P, Hiekkänen H, Huikuri H. Postmenopausal estrogen therapy modulates nocturnal nonlinear heart rate dynamics. *Menopause: The Journal of The North American Menopause Society*. 2008;15(4):693-7.
74. Tanu A, Jyotsna S. A comparative study of heart rate variability between pre and post menopausal women from health care profession. *IJBAP*. 2012;1(1):49-52.
75. Vijayalakshmi I, Subha KC, Niruba R. Comparación of cardiac vagal activity between pre and postmenopausal women using heart rate recovery. *International Journal of Clinical Trials*. 2014;1(3):105-9.
76. Wilczak A, Marciniak K, Klapcinski M, Rydlewsaka A, Danel D, Jankowska EA. Relations between combined oral contraceptive therapy and indices of autonomic balance (baroreflex sensitivity and heart rate variability) in young healthy women. *Ginekol Pol*. 2013;84(11):915-21.
77. Albinet CT, Boucard G, Bouquet CA, Audiffren M. Increased heart rate variability and executive performance after aerobic training in the elderly. *Eur J Appl Physiol*. 2010;109:617-24. Epub 26 February 2010.
78. Sato K, Kawamura T, Yamagiwa S. The "Senobi" breathing exercise ameliorates depression in obese women through up-regulation of sympathetic nerve activity and hormone secretion. *Biomed Res*. 2011;32(2):175-80.
79. Henje Blom E, M. G. Olsson E, Serlachius E, Ericson M, Ingvar M. Heart rate variability is related to self-reported physical activity in a healthy adolescent population. *Eur J Appl Physiol*. 2009;106:877-33. Epub 29 May 2009.
80. Mourot L, Bouhaddi M, Perrey S, Rouillon JD, Regnard J. Quantitative Poincaré plot analysis of heart rate variability: effect of endurance training. *Eur J Appl Physiol*. 2004;91:79-87. Epub 4 September 2003.
81. Nakamura M, Hayashi K, Aizawa K, Mesaki N, Kono I. Effects of regular aerobic exercise on post-exercise vagal reactivation in young female. *Eur J Sport Sci*. 2013;13(6):674-80.
82. Cankar K, Potocnik N, Struel M. Alteration of skin laser-Doppler flux response to local cooling in gestational hypertension. *Clin Auton Res*. 2010;20(3):183-90.
83. Schmindt JE, Carlson CR. A controlled comparison of emotional reactivity and physiological response in masticatory muscle pain patients. *J Orofac Pain*. 2009;23(3):230-42.
84. Tousignant-Laflamme Y, Marchand S. Autonomic reactivity to pain throughout the menstrual cycle in healthy women. *Clin Auton Res*. 2009;19(3):167-73. Epub 2009 Mar 3.
85. Veldhuijzen van Zanten JJ, Carroll D, Ring C. Mental stress-induced haemoconcentration in women: effects of menstrual cycle phase. *Br J Health Psychol*. 2009;14(4):805-16. Epub 2009 Apr 1.
86. Liu Q, Zhou R, Oei TP, Wang Q, Zhao Y, Liu Y. Variation in the stress response between high- and low-neuroticism female undergraduates across the menstrual cycle. *Stress*. 2013;16(5):503-9. Epub 2013 May 24.
87. Lantto H, Haapalahti P, Tuomikoski P, Viitasalo M, Vaananen H, Sovijarvi AR, Ylikorkala O, Mikkola TS. Vasomotor hot flashes and heart rate variability: a placebo-controlled trial of postmenopausal hormone therapy. *Menopause*. 2011. Epub 19 September 2011.

88. Wright CL, Aickin M. Improvement of menopausal symptoms with acupuncture not reflected in changes to heart rate variability. *Acupunct Med.* 2011;29(1):32-9.
89. Kim E, Cho JH, Jung WS, Lee S, Pak SC. Effect of acupuncture on heart rate variability in primary dysmenorrheic women. *Am J Chin Med.* 2011;39(2):243-9.
90. Allen AR, Gullixson LR, Wolhart SC, Kost SL, Schroeder DR, Eisenach JH. Dietary sodium influences the effect of mental stress on heart rate variability: a randomized trial in healthy adults. *J Hypertens.* 2014;32(2):374-82.
91. Vallejo M, Márquez MF, Borja-Aburto VH, Cárdenas M, Hermosillo AG. Age, body mass index, and menstrual cycle influence young women's heart rate variability -- a multivariable analysis. *Clin Auton Res.* 2005;15(4):292-8.
92. Steiner M, Peer M, Macdougall M, Haskett R. The premenstrual tension syndrome rating scales: An updated version. *Journal of Affective Disorders.* 2011;135:82-8.
93. Rodas G, Carballido CP, Ramos J, Capdevila L. Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca: Concepto, Medidas y Relación con Aspectos Clínicos (I). *Archivos de Medicina del Deporte.* 2008;25(123):41-7.

ANEXO I

FECHA:

Nº:

DATOS PERSONALES

NOMBRE:

D.N.I.:

APELLIDOS:

FECHA DE NACIMIENTO:

EDAD:

DIRECCIÓN:

TELÉFONO:

HISTORIAL MÉDICO

ANTECEDENTES PERSONALES

PATOLOGÍA CARDIOVASCULAR:

HTA:

HIPERCOLESTEROLEMIA:

HIPERTRIGLICERINEMIA:

DIABETES:

PATOLOGÍA PULMONAR:

PATOLOGÍA PSIQUIÁTRICA:

CIRUGÍA:

TRATAMIENTO (actualmente o en los últimos 6 meses):

EXPLORACIÓN

PESO:

TALLA:

TA:

AUSCULTACIÓN CARDIACA:

AUSCULTACIÓN PULMONAR:

APARATO LOCOMOTOR:

HÁBITOS DE VIDA

DIETA:

ALERGIAS ALIMENTARIAS:

INGESTA DE AGUA:

BEBIDAS ALCOHOLICAS:

INGESTA DE CAFÉ:

FUMADORA:

EJERCICIO SEMANAL:

HISTORIAL GINECOLÓGICO

MENARQUÍA:

ÚLTIMA MENSTRUACIÓN:

CICLOS:

TRATAMIENTO (actual o en los últimos 6 meses):

EMBARAZOS:

PARTOS:

ANEXO II

CUESTIONARIO PMTS-OR

Día del Ciclo:

1.- ESTADO DE ÁNIMO DEPRESIVO (0-4)

(Estado de ánimo depresivo, estado afectivo negativo, disforia)

- 0) No depresivo.
- 1) Algo melancólico, triste. Provocado sólo en preguntas directas.
- 2) Levemente depresivo y estado de ánimo lábil, notificaciones espontáneas.
- 3) Marcado estado de ánimo depresivo; ocasionalmente llanto; sentimiento de soledad.
- 4) Severo, obvio y persistente.

2.- ANSIEDAD/TENSIÓN (0-4)

(Tensa, ansiosa, inquieta, nerviosa, alterada, excitable, incapaz de relajarse)

- 0) No tensa.
- 1) Dudosa, trivial.
- 2) Leve. Informes de tensión ocasional.
- 3) Moderado. Tensa, nerviosa, incapaz de relajarse. Claro comportamiento de inquietud.
- 4) Severo. Constantemente en tensión, malestar ansiosa.

3.- LABILIDAD AFECTIVA (0-4)

(Consciente de la sensación de mal humor o emocional, marcados cambios de humor espontáneos, llantos ocasionales, sentimientos de soledad, obvio mal humor persistente)

- 0) Sin perturbación.
- 1) Dudosa, trivial.
- 2) Leve. Mal humor ocasional.
- 3) Moderado. Consciente de la sensación de mal humor.
- 4) Severo, obvio y persistente.

4.- IRRITABILIDAD/HOSTILIDAD (0-4)

(Irritable, hostil, actitud negativa, crítica, sarcástica, enfadada, chillar y gritar a otros)

- 0) No irritable.
- 1) Dudosa, trivial. No lo informa, sino es con cuestiones directas.
- 2) Leve. Ocasionalmente presenta alguna explosión de enfado y comportamiento hostil. Informado espontáneamente.
- 3) Moderado. Comportamiento irritable evidente. Frecuentes explosiones.
- 4) Severo. Afecta a la mayoría de las interacciones de la paciente con los otros.

5.- PÉRDIDA DE INTERÉS EN LAS ACTIVIDADES HABITUALES (0-4)

(Evitación de las actividades sociales e interacciones con la familia, en casa, en el trabajo, en el colegio, etc.)

- 0) No discapacidad social.
- 1) Dudosa, trivial.
- 2) Leve evitación de la actividad social.
- 3) Moderada pero obvia discapacidad en las actividades sociales, principalmente y notablemente en casa y con la familia.
- 4) Severo. Marcada discapacidad de la mayoría de las interacciones sociales incluidas el trabajo o el colegio. Retraimiento, aislamiento.

6.- DIFICULTAD PARA CONCENTRARSE (0-4)

(Olvidadizo, pobre concentración, distraído, confuso, poco juicio)

- 0) Sin perturbación.
- 1) Dudosa, trivial.
- 2) Leve. Olvidos leves y un poco distraída.
- 3) Moderado. Rendimiento deteriorado por una concentración pobre, desorganización cognitiva, olvidos, etc.
- 4) Severo. Marcado deterioro en la capacidad cognitiva, pobre juicio, toma de malas decisiones.

7.- MARCADA FALTA DE ENERGÍA (0-4)

(Disminución de la eficiencia, fácilmente fatigado)

- 0) Sin perturbación.
- 1) Dudosa, trivial.
- 2) Leve. Algo reducida la eficiencia.
- 3) Moderada. Fácilmente fatigable, hacer mucho menos de lo habitual.
- 4) Severo. La fatiga causa serias interferencias con el funcionamiento.

8.- HÁBITOS DE ALIMENTACIÓN (0-2)

- 0) Sin cambios.
- 1) Leve incremento en la ingesta de alimentos, comer regular, a deshoras, mayoritariamente snacks y dulces.
- 2) Obvio, marcado incremento. Incontrolable anhelo por dulces, chocolates, etc.

9.- HÁBITOS DE SUEÑO (0-2)

- 0) Sin cambios.
- 1) Leve pero consistentes cambios en los patrones del sueño:
 - Dificultad para quedarse dormido o permanecer dormido.
 - Necesidad de dormir más.
- 2) Marcados cambios en los patrones del sueño:
 - Dificultad para quedarse dormido o permanecer dormido.
 - Necesidad de dormir más.

10.- ABRUMADO (0-4)

- 0) Sin cambios.
- 1) Dudosa, trivial.
- 2) Leve sentimiento “demasiado por hacer” pero con afrontamiento.
- 3) Moderado sentimiento de estar abrumado, “estar hasta arriba”, incapaz de hacer algunas cuestiones.
- 4) Sentirse completamente sobrepasada con el trabajo o en casa. Incapaz de comenzar actividades porque no sabes por donde empezar.

11.- SÍNTOMAS FÍSICOS (0-4)

(Dolor o pechos sensibles, hinchazón de abdomen, pechos, tobillos, o dedos, retención de líquidos, ganancia de peso, dolores de cabeza, dolores en la parte baja de la espalda, etc).

- 0) Sin síntomas físicos.
- 1) Dudosa o trivial.
- 2) Leve. Algunos síntomas, incrementos en la conciencia de cambios en el cuerpo.
- 3) Moderado. Obvios cambios y quejas.
- 4) Severo. Los síntomas físicos son incapacitantes. Dolor y discomfort. Marcada retención de líquidos y edema. Ganancia de peso mayor a 2,25 Kg.

TOTAL DE PUNTOS: